

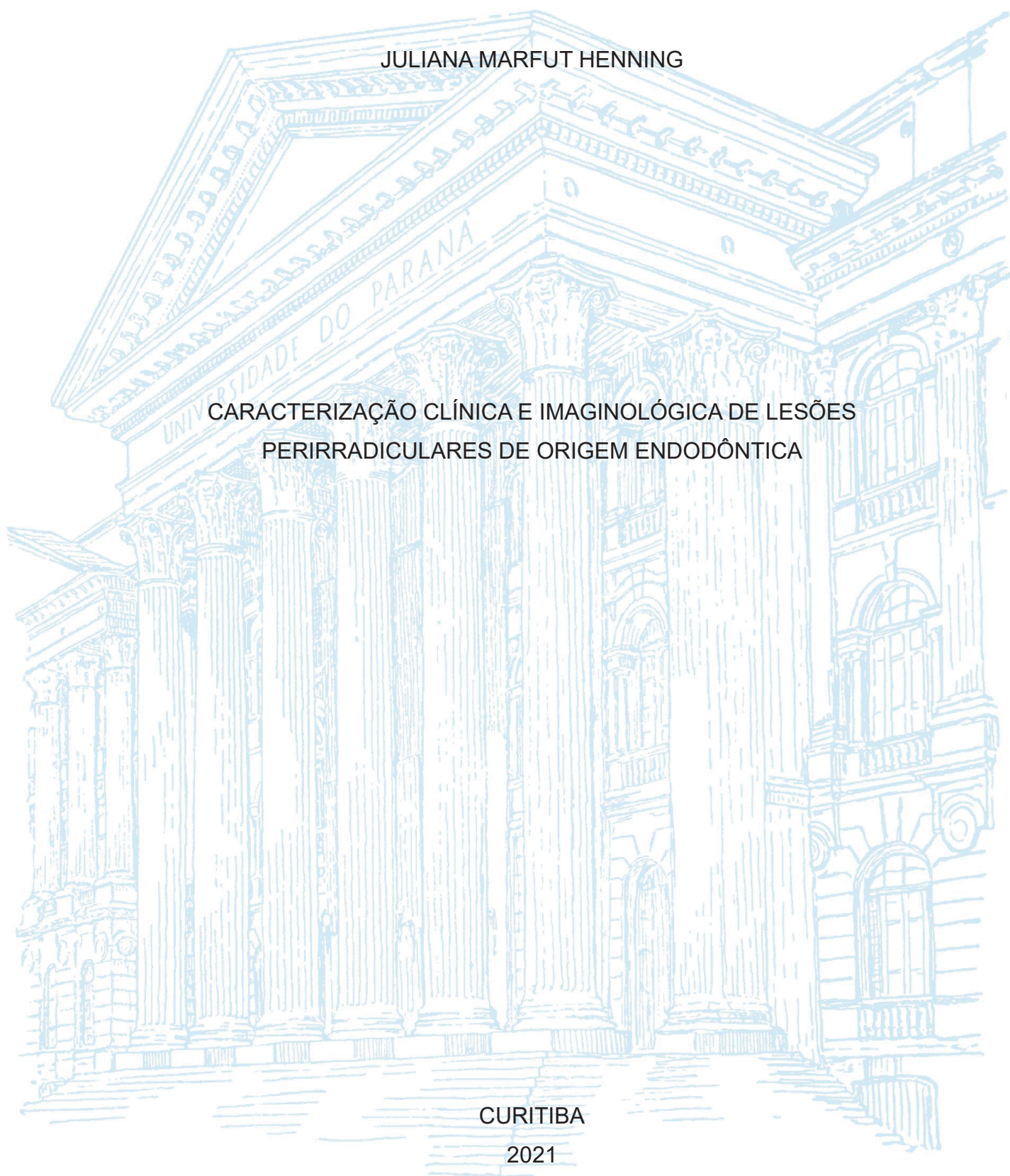
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA MARFUT HENNING

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E IMAGINOLÓGICA DE LESÕES
PERIRRADICULARES DE ORIGEM ENDODÔNTICA

CURITIBA

2021



JULIANA MARFUT HENNING

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E IMAGINOLÓGICA DE LESÕES
PERIRRADICULARES DE ORIGEM ENDODÔNTICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Cavallini Cavenago
Coorientadora: Profa. Dra. Carolina Carvalho de Oliveira Santos

CURITIBA

2021

Henning, Juliana Marfut
Caracterização clínica e radiográfica de lesões perirradiculares crônicas de origem endodôntica [recurso eletrônico] / Juliana Marfut Henning – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Cavalini Cavenago
Coorientadora: Profa. Dra. Carolina Carvalho de Oliveira Santos

1. Cisto periapical. 2. Granuloma periapical. 3. Impacto da doença na qualidade de vida. 4. Manifestações clínicas. 5. Radiografia dentária. I. Cavenago, Bruno Cavalini. II. Santos, Carolina Carvalho de Oliveira. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 617.63

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JULIANA MARFUT HENNING** intitulada: **Caracterização clínica e imaginológica de lesões perirradiculares de origem endodôntica**, sob orientação do Prof. Dr. BRUNO CAVALINI CAVENAGO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica

22/03/2021 22:47:41.0

BRUNO CAVALINI CAVENAGO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

23/03/2021 20:02:05.0

ANTONIO ADILSON SOARES DE LIMA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

05/04/2021 11:00:24.0

CHRISTIAN GIAMPIETRO BRANDAO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Av. Prof. Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná -
Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4134 - E-mail: posodontoufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 84336

Para autenticar este documento/assinatura, acesse

<https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>

e insira o código 84336

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, sem Ele nada seria.

Com muito amor, aos meus pais, Celia e Luiz Fernando, que nunca mediram esforços e sacrifícios para minha educação. Sem vocês, eu não chegaria até aqui.

Ao meu marido, Lucas Leme, por sempre me motivar e apoiar.

E ao meu irmão, Lucas.

Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

Meu especial agradecimento à Universidade Federal do Paraná, a qual me orgulho tanto de ter feito parte na graduação e mestrado.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPR.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Bruno Cavalini Cavenago, por toda a paciência, disponibilidade e dedicação com que sempre me orientou. Te admiro muito como pessoa e profissional. Muito obrigada por tudo!

À minha coorientadora, Profa. Dra. Carolina Carvalho de Oliveira Santos, por todos os ensinamentos e ter me guiado nos primeiros passos da pós-graduação. Obrigada pela confiança e paciência.

Aos professores, Prof. Dr. Antonio Batista e Prof. Dr. André Luiz Michelotto, os quais admiro muito pelo talento na profissão. Obrigada por estarem sempre prontos a me ajudar.

Aos demais professores do programa de pós-graduação de Odontologia da UFPR, por todo conhecimento transmitido durante o curso de Mestrado e pela convivência agradável no dia-a-dia. Principalmente agradeço a Profa. Dra. Juliana Schussel pela total dedicação ao programa, como também, pela ajuda oferecida para o andamento deste trabalho.

Aos funcionários do curso de odontologia, em especial a Bruna Colombo Cordeiro, do Laboratório de Patologia. Muito obrigada pelo esforço e grande ajuda durante os preparos histológicos. E a Idalina Marly da Luz, do Biobanco de dentes, pelo seu bom humor e sempre pronta a ajudar.

A todos meus colegas do programa, principalmente:

Ao Marcelo Yudi Sakamoto, Gabriel Guarengui, e Sara Tornier pela companhia e amizade desde a graduação, e;

À Maria Carolina de Campos e Renata Leal, que se tornaram grandes amigas.

RESUMO

A periodontite apical consiste na alteração inflamatória dos tecidos periapicais causada por agentes etiológicos de origem endodôntica, sendo o granuloma e o cisto periapical exemplos de lesões inflamatórias crônicas mais comuns. O diagnóstico clínico da doença periapical inflamatória é baseado principalmente em sinais clínicos e/ou sintomas, duração da doença, testes pulpares, percussão, palpação e achados radiográficos. No entanto, o diagnóstico clínico nem sempre corresponde à análise histopatológica, que é o método mais confiável para diagnóstico destas lesões. As lesões perirradiculares são capazes de desencadear estímulos dolorosos ou alterações emocionais que interferem diretamente e de forma negativa nas atividades diárias das pessoas. Além disso, estudos indicam haver uma relação entre infecção periapical endodôntica e doenças sistêmicas primárias. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi relacionar as características clínicas, histopatológicas e radiográficas dos granulomas e cistos periapicais, assim como mensurar a qualidade de vida dos pacientes portadores de tais lesões utilizando como ferramenta o OHIP-14 (Oral Health Impact Profile – OHIP), questionário com 14 perguntas aplicado a todos os pacientes. Foram coletados dados da história pregressa e atual e os exames clínico e radiográfico de 35 indivíduos, que foram submetidos extração de dentes com suspeita de lesão periapical de origem inflamatória. A confirmação do diagnóstico foi feita por um exame histológico. Os dados clínicos, radiográficos, histológicos e a qualidade de vida foram analisados e relacionados com os testes estatísticos qui-quadrado (para dados variáveis categóricas) e Mann-Whitney (variáveis numéricas), considerando 5% ($p < 0,05$) como nível de significância. Como resultado, 51% das lesões foram diagnosticadas histologicamente como granulomas e 49% cistos periapicais. Ambas as entidades foram mais comuns em pacientes na quarta década de vida (média 45,6 anos), com uma ligeira prevalência do sexo masculino (60%), sendo a região posterior o local de maior incidência dessas lesões (61,1% dos granulomas e 76,5% dos cistos periapicais). Quando comparados a história pregressa e sinais e sintomas atuais com o diagnóstico e o impacto de vida, não se observou diferença estatisticamente significativa. Todos os sinais e sintomas, tanto na história pregressa como atual, apresentam características de cronicidade de evolução. Houve uma diferença estatisticamente significativa nas medidas radiográficas de área ($P=0,002$), comprimento horizontal ($P=0,015$) e comprimento vertical ($P=0,008$) do cisto periapical quando comparado ao granuloma. Em relação aos escores e dimensões do OHIP-14, acometimento de dentes posteriores foi estatisticamente significativo quando associado à ausência de impacto na qualidade de vida ($P < 0.05$). Tendo em vista as limitações da pesquisa e baseado nos resultados obtidos, é possível concluir que não há relação entre a presença de sinais e sintomas atuais e pregressos e o diagnóstico histopatológico ou impacto na qualidade de vida. O cisto periapical é radiologicamente maior em comparação com o granuloma. E a ausência de impacto na qualidade de vida é associada com o acometimento das lesões em dentes posteriores.

Palavras-chave: Cisto periapical. Granuloma periapical. Impacto da doença na qualidade de vida. Manifestações clínicas. Radiografia dentária.

ABSTRACT

Apical periodontitis consists of periapical tissue alteration caused by etiologic agents of endodontic origin. Granuloma and periapical cyst are examples of chronic inflammatory lesions and are considered the most common entities. The clinical diagnosis of an inflammatory periapical disease is mainly based on clinical signs and/or symptoms, duration of the disease, pulp tests, percussion test, palpation, and radiographic findings. However, clinical diagnosis isolated may not be conclusive, and the histopathological examination is the most reliable method for diagnosing these lesions. Oral changes may compromise the individual's general health, impacting negatively his quality of life. Periradicular lesions are capable of triggering painful stimuli or emotional changes that directly interfere with people's daily activities. Also, studies indicate that there is a relationship between periapical endodontic infection and primary systemic diseases. Thus, this study aimed to correlate the clinical, histopathological, and radiographic characteristics of granulomas and periapical cysts, as well as to measure the quality of life of patients with such injuries using the OHIP-14 (Oral Health Impact Profile). Therefore, data from past, current history, clinical and radiographic examinations were collected from 35 individuals, who underwent extraction of a tooth with a suspected inflammatory periapical lesion. A quality of life questionnaire with 14 questions (OHIP 14) was carried out with each patient. The diagnosis was confirmed by a histological examination. Clinical, radiographic, histological, and quality of life data were analyzed and related with statistical Chi-Square tests (for categorical variable data) and Mann-Whitney (numerical variables). As a result, 51% of the lesions were diagnosed histologically as granulomas and 49% periapical cysts. Both entities were more common in patients in the fourth decade of life (average 45.6 years), with a slight prevalence in males (60%), with the posterior region being the place with the highest incidence of these injuries (61.1% of granulomas and 76.5% of periapical cysts). When comparing history and current signs and symptoms with diagnosis and life impact, there was no statistically significant difference. There was a statistically significant difference in radiographic measurements of area ($p = 0.002$), horizontal length ($p = 0.015$) and vertical length ($p = 0.008$) of the periapical cyst when compared to granuloma. Regarding OHIP-14 scores and dimensions, the involvement of posterior teeth was statistically significant when associated with the absence of an impact on the quality of life (0.0015). Based on the results obtained, it is possible to conclude that there is correlation between the presence of current and past signs and symptoms and histopathological diagnosis or impact on the quality of life. The periapical cyst is radiologically larger compared to granuloma. And the lack of impact on the quality of life is associated with the involvement of lesions in posterior teeth.

Keywords: Periapical cyst. Periapical Granuloma. Sickness Impact Profile. Signs and Symptoms. Radiography. Dental.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	20
1.1.1 OBJETIVO GERAL	20
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
2. ARTIGO	21
2.1 TÍTULO	21
2.2 RESUMO	22
2.3 INTRODUÇÃO	23
2.4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
2.5 RESULTADOS	28
2.6 DISCUSSÃO	35
2.7 CONCLUSÃO	39
2.8 REFERÊNCIAS	40
3. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE 1: <i>PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL</i>	52
APÊNDICE 2: MATERIAIS E MÉTODOS DETALHADOS	54
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	57
ANEXO 2 - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	61
ANEXO 3 – Oral Health Profile (OHIP-14)	64
ANEXO 4 – PROBABILIDADE DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS	65
ANEXO 5 – NORMAS PARA AUTORES DO PERIÓDICO ESCOLHIDO	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do índice periapical indicado por Ostavik e, logo abaixo, radiografias periapicais com presença de lesões exemplificando cada categoria.....	27
Figura 2: História pregressa e sinais e sintomas atuais. (n=35). Curitiba, Paraná, Brasil. 2018/2019.	29
Figura 3: A) Radiografia periapical exibindo uma área radiolúcida na região apical do dente 14, indicada pela flecha. B) Fotomicrografia da lesão radiolúcida da imagem A (HE 40x), diagnosticada histologicamente em granuloma periapical, caracterizada pela presença de tecido conjuntivo denso e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, com algumas poucas áreas sugestivas de metaplasia escamosa.	32
Figura 4: C) Radiografia periapical exibindo uma área radiolúcida circunscrita por um halo radiopaco, indicado pela flecha, na região apical do dente 23. D) Fotomicrografia da lesão da imagem C (HE 40x), diagnosticada histologicamente em cisto periapical, caracterizada pela presença de áreas epiteliais, células odontogênicas, infiltrado inflamatório crônico e tecido conjuntivo denso.	32
Figura 5 A e B) Fotomicrografia de uma amostra diagnosticada em cisto periapical: área epitelial circundando tecido conjuntivo frouxo com presença de hemácias e células inflamatórias, HE 100x (A) e 400x (B). C) Fotomicrografia de uma amostra diagnosticada em granuloma periapical: presença de tecido conjuntivo denso e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Algumas poucas áreas sugestivas de metaplasia escamosa sugestivo de granuloma. HE 100x (C) e 400x (D).	33

1. INTRODUÇÃO

A periodontite apical crônica consiste na alteração inflamatória dos tecidos periapicais causada por agentes etiológicos de origem endodôntica, sendo uma sequência de várias injúrias para a polpa dentária, incluindo infecção, trauma físico e iatrogênico, após o tratamento endodôntico (GOMES; HERRERA, 2018). Em resposta a estas injúrias, o hospedeiro desenvolve uma série de defesas, consistindo em várias classes de células, mensageiros intercelulares, anticorpos e moléculas efetoras (QIAN; GUAN; BIAN, 2016).

Os lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas saem em altas concentrações na área periapical e reagem com monócitos/macrófagos e outras células do sistema imune do hospedeiro quando a polpa dental é lesada por agentes infecciosos e sofre necrose hospedeiro (RIETSCHEL; BRADE, 1992). Isto leva à produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , IL-1 β , IL-6, interferon (IFN) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, e IL-8,5,6 - e também citocinas anti-inflamatórias - fator de transformação de crescimento-beta (TGF- β), IL-4, e IL-10. As citocinas são mediadores necessários para a resposta inflamatória no local e favorecem a cicatrização das lesões (ARTESE; PIATTELLI; QUARANTA; COLASANTE *et al.*, 1991; COHEN; BIGAZZI; YOSHIDA, 1974; SAFAVI; ROSSOMANDO, 1991).

Diante da função protetora que o sistema de defesa do hospedeiro exerce para evitar a disseminação das bactérias, os mecanismos anti-infecciosos também contribuem para eventos prejudiciais, pois não se restringem apenas aos invasores diante da função protetora que o sistema de defesa do hospedeiro exerce para evitar a disseminação das bactérias. Eles também destroem os componentes normais do tecido e induzem a destruição do ligamento periodontal, reabsorção óssea alveolar e desenvolvimento de tecido de granulação. O processo inflamatório perirradicular é modulado pelas citocinas pró-inflamatórias, as quais têm manifestado efeitos nas células teciduais como, por exemplo, na estimulação da reabsorção óssea, o que também aumenta a resposta vascular local e estimula os linfócitos (BRITO; DE LEMOS ALMEIDA; DE SOUZA; ALVES *et al.*, 2018; HU; LI; WANG; LI, 2015; PAULA-SILVA; ARNEZ; PETEAN; ALMEIDA-JUNIOR *et al.*, 2020).

A classificação histopatológica da periodontite apical é baseada nos tipos de células presentes nas respostas imunoinflamatórias dos tecidos periapicais. Em geral, a inflamação pode ser dividida em respostas aguda e crônica, conforme os tipos celulares presentes no local da injúria (BLOCK; BUSHELL; RODRIGUES; LANGE LAND, 1976). Na primeira fase da periodontite apical aguda as características típicas de uma inflamação estão presentes, como dilatação dos vasos sanguíneos, aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de neutrófilos. A exsudação e reabsorção alveolar podem estar presentes nesta fase. Durante a transição da fase aguda para a crônica, o tecido pulpar exibe-se parcialmente necrótico, podendo ser observada a periodontite apical subaguda, caracterizada pelo o aparecimento significativo de células inflamatórias. Ainda, células neutrófilas permanecem na região e ocorre o aparecimento de um tecido granulomatoso. (KOVACEVIC; TAMARUT; JONJIC; BRAUT *et al.*, 2008).

O processo crônico da periodontite apical caracteriza-se pela predominância de células mononucleares, principalmente linfócitos, plasmócitos e macrófagos (GRAUNAITE; LODIENE; MACIULSKIENE, 2012; MARTON; KISS, 2000; TAKAHASHI, 1998), embora neutrófilos polimorfonucleares, mastócitos e eosinófilos também possam ser encontrados (MARTON; KISS, 1993; YU; STASHENKO, 1987). Tais lesões apresentam como característica uma maior reabsorção óssea ao redor das raízes dos dentes afetados. Granulomas e cistos periapicais são exemplos de lesões inflamatórias crônicas e são considerados as lesões perirradiculares mais comuns (DANIEL-PETITET TAVARES, 2017; FRANCISCO JAVIER JIMENEZ ENRIQUEZ, 2015; KONTOGIANNIS; TOSIOS; KEREZLOUDIS; KRITHINAKIS *et al.*, 2015; OMOREGIE; OJO; SAHEEB; ODUKOYA, 2011; SILVA; ALVES; CORREA; ETGES *et al.*, 2017; SULLIVAN; GALLAGHER; NOONAN, 2016). O aumento da inflamação pode promover uma reabsorção óssea mais pronunciada, sendo a maior ocorrência em cistos periapicais do que em granulomas (WEBER; RIES; BUTTNER-HEROLD; GEPPERT *et al.*, 2019).

O granuloma periapical (GP) é uma lesão inflamatória crônica localizada no periápice de um dente não vital. É caracterizado pela presença de uma parede de tecido conjuntivo fibroso, a qual circunda um tecido de granulação infiltrado por células inflamatórias em diferentes proporções, tais como linfócitos T e B, leucócitos polinucleares (PMNs), células dendríticas, células NK -Natural Killer, mastócitos e

macrófagos, sendo este último em maior número (METZGER, 2000). Tal infiltrado inflamatório compõe aproximadamente 50% das células dos GPs, sendo o restante composto por células não inflamatórias do tecido conjuntivo, como fibroblastos e células endoteliais vasculares (MARTON; KISS, 1993).

O cisto periapical é descrito como um cisto odontogênico inflamatório de origem endodôntica, o qual possui uma cavidade cística total ou parcial revestida por epitélio estratificado escamoso. O lúmen cístico pode ser preenchido por fluído, cristais de colesterol e restos celulares. Estes últimos atraem mais fluído para o interior do lúmen cístico, levando ao aumento da pressão osmótica e, conseqüentemente, à expansão do cisto (NEVILLE, 2016).

Cistos periapicais e granulomas são entidades de transição da mesma lesão patológica, uma vez que um tipo de lesão pode se transformar em outra (LIN; CHEN; YU; KUO *et al.*, 2010). A origem do epitélio do cisto são os restos celulares de Malassez, que se situam na região apical de dentes com necrose pulpar e são estimulados a se proliferar por mediadores inflamatórios, citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento liberados de células hospedeiras, levando ao desenvolvimento do cisto (SCHULZ; VON ARX; ALTERMATT; BOSSHARDT, 2009).

A integridade dos tecidos ósseos depende do equilíbrio entre a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a deposição óssea pelos osteoblastos. Os osteoclastos são células originárias do tecido hematopoietico derivadas dos monócito-macrófagos que residem na medula óssea. Quando diferenciados e guiados por quimiocinas, emigram da circulação periférica para o osso. O RANK (ativador de receptor do fator nuclear Kappa B) é uma proteína expressa principalmente por macrófagos, células de linhagem macrofágica. Quando ativado pelo seu ligante RANKL, promove a maturação e ativação dos osteoclastos (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003). Por outro lado, osteoprotegerina (OPG) é uma proteína capaz de impedir a ligação de RANK a RANKL, ligando-se ao RANKL e impedindo a diferenciação e ativação osteoclástica, reduzindo assim a reabsorção óssea (BELIBASAKIS; RECHENBERG; ZEHNDER, 2013; SALINAS-MUNOZ; GARRIDO-FLORES; BAEZA; HUAMAN-CHIPANA *et al.*, 2017). À vista disto, foram relatados níveis significativamente mais altos de RANKL em granulomas e cistos periapicais, em comparação com tecidos saudáveis (FUKADA; SILVA; GARLET; ROSA *et al.*, 2009; VERNAL; DEZEREAGA; DUTZAN; CHAPARRO *et al.*, 2006). Sendo assim, o equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-

inflamatórias e a ligação RANK-RANKL-OPG controla o grau e o resultado da resposta imune do hospedeiro, fornecendo uma base para melhor compreensão dos sinais e sintomas clínicos.

Os sinais e sintomas clínicos da periodontite apical dependem da fase em que as lesões são encontradas (aguda ou crônica). Na fase aguda os sintomas variam de uma simples sensibilidade e desconforto, à dor intensa e latejante. Devido ao acúmulo do exsudato inflamatório que distende o ligamento periodontal apical, pode haver uma ligeira extrusão do dente. Embora muitos mediadores inflamatórios (histamina, bradicinina, prostaglandinas) e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF, fator de crescimento neural [NGF]), assim como os neuropeptídeos (SP, CGRP) sejam capazes de sensibilizar e ativar fibras nervosas sensoriais nociceptivas, lesões na fase crônica são geralmente assintomáticas, independentes do tipo (granuloma ou cisto radicular) (SALINAS-MUNOZ; GARRIDO-FLORES; BAEZA; HUAMAN-CHIPANA *et al.*, 2017; TREMEA FC, 2017). No entanto, Penarrocha (2011) observou que 36,4% dos granulomas e 50% dos cistos periapicais estudados encontravam-se sintomáticos (PENARROCHA; CARRILLO; PENARROCHA; PENARROCHA *et al.*, 2011). Lesões císticas maiores podem produzir sinais e sintomas como, deformidade óssea, mobilidade dental, percussões dentárias horizontal e vertical positivas, contato oclusal doloroso e fístula.

O diagnóstico clínico da doença periapical inflamatória é baseado principalmente em sinais clínicos e/ou sintomas, duração da doença, testes pulpares, percussão, palpação e achados radiográficos. É comum a identificação de lesões periapicais em exames radiográficos de rotina ou para outro fim no consultório odontológico, quando uma radiolucência é vista na região perirradicular do dente. O teste de sensibilidade pulpar auxilia a direcionar o manejo adequado dessas lesões. Quando o teste sugere vitalidade no dente, uma biópsia do tecido para avaliação histopatológica é recomendada. Porém, se a polpa não responder ao teste, a terapia endodôntica convencional é a primeira alternativa de tratamento. Se a lesão persistir após o retratamento, se indicado, preconiza-se a biópsia da lesão (SULLIVAN; GALLAGHER; NOONAN, 2016).

Vários estudos detalharam as características clínicas e radiográficas das lesões periapicais, mas os resultados mostraram uma grande variação devido a diferentes metodologias ou regiões (CRISTIAN PUELLO CORREA, 2017; DANIEL-PETITET

TAVARES, 2017; EMERSON FILIPE DE CARVALHO NOGUEIRA, 2016; FRANCISCO JAVIER JIMENEZ ENRIQUEZ, 2015; KUC; PETERS; PAN, 2000). No entanto, segundo Kuc et al. (2000), 59% dos casos diagnosticados clinicamente eram compatíveis com o resultado do exame histopatológico. Estes autores concluíram que avaliações clínicas e radiográficas sozinhas não podem identificar adequadamente o tipo de lesão na região apical.

Estrela et al (2008) mediram a precisão de diferentes métodos de imagens em detectar periodontite apical. Foram analisados 1508 dentes em imagens de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), radiografias periapical e panorâmica. A periodontite apical foi identificada em 63,9% dos casos com a TCFC (considerada referência padrão). Por outro lado, as radiografias periapicais e panorâmicas detectaram apenas 35,3% e 17,8% dos casos, respectivamente. Sendo assim, existe uma alta probabilidade de uma lesão periapical existir e não ser identificável por radiografias bidimensionais (ESTRELA; BUENO; LELES; AZEVEDO *et al.*, 2008). Isso pode acontecer porque as lesões confinadas no osso esponjoso podem não ser detectadas, visto que uma radiolucência periapical deve atingir 30% a 50% da perda mineral óssea para ser visível nas radiografias (BENDER; SELTZER, 2003).

O exame radiográfico ainda é considerado o método mais utilizado para detectar as lesões no periápice (CRISTIAN PUELLO CORREA, 2017). Embora os cistos sejam geralmente maiores do que os granulomas, o tamanho da lesão não pode ser usado como critério definitivo para o diagnóstico. A radiografia é indicada para detectar alterações patológicas em nível tecidual e não celular, sendo impossível detectar a presença de células inflamatórias ou outras alterações sutis nos tecidos periapicais (BRYNOLF, 1967). Desta forma, as características radiográficas são incapazes de diferenciar uma periodontite apical assintomática (granuloma) de uma periodontite apical assintomática com formação cística (cisto radicular). Em contraste, o diagnóstico histopatológico é o método mais confiável para diagnosticar as lesões periapicais, pois ele se baseia na análise morfológica e biológica das células e da matriz extracelular dos tecidos alterados (CRISTIAN PUELLO CORREA, 2017; ESTRELA; GUEDES; RABELO; DECURCIO *et al.*, 2014; FRANCISCO JAVIER JIMENEZ ENRIQUEZ, 2015).

A prevalência relatada de periodontite apical varia de 26% a 84% (Apêndice 1), dependendo da localização anatômica, idade dos indivíduos e métodos aplicados. No

Brasil, a prevalência de lesões periapicais oscila entre 45% a 68% (Apêndice 1), sendo um número epidemiológico considerado grande. Porém, ainda faltam estudos epidemiológicos em diversos estados. Conhecer a prevalência de periodontite apical dentro de uma determinada população ajuda a planejar estratégias adequadas de atenção à saúde para atender às necessidades do tratamento e avaliar o sucesso das intervenções endodônticas (ERIKSEN; KIRKEVANG; PETERSSON, 2002).

A epidemiologia da periodontite apical ainda é um tema importante, pois sabe-se que as alterações bucais comprometem a saúde geral do indivíduo, impactando negativamente sua qualidade de vida. Além das alterações pulpares e perirradiculares serem capazes de desencadear estímulos dolorosos ou alterações emocionais que interferem diretamente nas atividades diárias das pessoas (LIU, P.; MCGRATH, C.; CHEUNG, G. S., 2014; QUEIROZ; VERLI; MARINHO; PAIVA *et al.*, 2019), estudos indicam haver uma relação, ainda que inconclusiva, entre doenças sistêmicas primárias e infecção periapical endodôntica (KHALIGHINEJAD; AMINOSHARIAE; AMINOSHARIAE; KULILD *et al.*, 2016).

A periodontite apical ativa a liberação de citocinas pró-inflamatórias capazes de influenciar na etiologia ou modulação de uma doença sistêmica. O aumento da proteína C-reativa, por exemplo, está associado com o risco cardiovascular e é induzido pelos mediadores pró inflamatórios (AMINOSHARIAE; KULILD; FOUAD, 2018). Assim como níveis elevados de IL6 e TNF- α aumentam a resistência à insulina, prejudicando o controle glicêmico em paciente com Diabetes Mellitus (CORREA; GONCALVES; FIGUEREDO; BASTOS *et al.*, 2010). Doenças hepáticas crônicas e densidade mineral óssea também podem estar associadas à doença endodôntica (KHALIGHINEJAD; AMINOSHARIAE; AMINOSHARIAE; KULILD *et al.*, 2016). Porém, a correlação entre algumas condições sistêmicas e infecção endodôntica ainda é inconclusiva com base nos estudos disponíveis (AMINOSHARIAE; KULILD; MICKEL; FOUAD, 2017).

A fim de compreender os impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com lesões perirradiculares, o OHIP-14 (Oral Health Impact Profile – OHIP) (SLADE, 1997) é uma importante ferramenta que foi padronizada e adaptada para uso em diversos idiomas e países (NEELAKANTAN; LIU; DUMMER; MCGRATH, 2020), a qual consiste em um questionário com 14 perguntas que abrangem o domínio físico, psicológico e social do indivíduo (GUERRA, 2014).

Entender sobre os problemas que as doenças periapicais endodônticas trazem no cotidiano das pessoas é importante, a fim de garantir estratégias apropriadas, bem como a excelência da terapêutica endodôntica diante da integralidade do indivíduo (GOMES; MARTINHO; BARBOSA; ANTUNES *et al.*, 2018).

Em uma revisão sistemática, Neelakantan et al. (2019) concluíram que há uma melhora na qualidade de vida dos pacientes após a realização do tratamento endodôntico. Assim como, Wigsten et al. (2020) ao comparar a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento do canal radicular e a extração dentária, constatou que pacientes que iniciaram o tratamento do canal radicular tiveram um impacto positivo na qualidade de vida, em comparação aos que se submeteram a extração dentária. Um estudo realizado em 2018 por Gomes et al. (2018) constatou que o aumento do LPS, a endotoxina ligada a patogênese da doença periapical crônica, pode estar intimamente ligada a etiologia e ao curso da depressão, ao mesmo tempo em que impacta significativamente à qualidade de vida (GOMES; MARTINHO; BARBOSA; ANTUNES *et al.*, 2018). Assim como, de acordo com Liu et al. (2014), a qualidade de vida é comprometida em pacientes com um ou dois elementos dentários infectados e necessitam de tratamento endodôntico (LIU, P.; MCGRATH, C.; CHEUNG, G., 2014).

Tendo em vista que ainda não há relatos na literatura correlacionando definitivamente achados clínicos e radiográficos para diagnóstico da periodontite apical crônica e diante da importância da identificação precoce e da grande prevalência destas doenças, um conhecimento mais aprofundado sobre suas características histológicas, clínicas e radiográficas é de grande importância para a comunidade científica. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar histologicamente a periodontite apical, identificando as propriedades microscópicas e relacioná-las às características clínicas e radiográficas, assim como mensurar a qualidade de vida dos pacientes portadores de tais lesões utilizando como ferramenta o OHIP-14 (Oral Health Impact Profile – OHIP).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Analisar histologicamente a periodontite apical crônica, identificando as propriedades microscópicas e relacionar as características clínicas, histopatológicas e radiográficas, assim como mensurar a qualidade de vida dos pacientes portadores de tais lesões utilizando como ferramenta o OHIP-14 (Oral Health Impact Profile – OHIP).

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar radiograficamente as lesões perirradiculares de origem endodôntica;
- Verificar a associação dos diagnósticos histopatológicos das lesões perirradiculares com as características clínicas e radiográficas.
- Verificar a associação dos dados clínicos das lesões perirradiculares com as características radiográficas.
- Mensurar a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com lesões perirradiculares.

2. ARTIGO

2.1 TÍTULO

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DE LESÕES PERIRRADICULARES CRÔNICAS DE ORIGEM ENDODÔNTICA E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.

Juliana Marfut Henning, DDS¹

Bruno Cavalini Cavenago, DDS, PhD²

Carolina Carvalho de Oliveira Santos, DDS, PhD³

¹Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR

² Departamento de Odontologia Restauradora da Universidade Federal do Paraná – UFPR

³ Departamento de Odontologia Restauradora da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri- UFVJM.

Autor para correspondência:
Bruno Cavalini Cavenago

Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico - Curitiba (PR) - Brasil

CEP: 80210-170

brunocavenago@hotmail.com

2.2 RESUMO

Objetivo: Relacionar características clínicas, histopatológicas e radiográficas dos granulomas e cistos periapicais, assim como mensurar a qualidade de vida dos pacientes portadores de tais lesões utilizando como ferramenta o Oral Health Impact Profile.

Métodos: Dados do exame clínico, radiográfico e qualidade de vida foram coletados de 35 indivíduos, que foram submetidos a extração de um dente com lesão periapical. A confirmação do diagnóstico foi feita por exame histológico. Os dados foram analisados e relacionados com os testes estatísticos qui-quadrado e Mann-Whitney), considerando 5% ($p < 0,05$) o nível de significância.

Resultados: Idade, gênero, localização anatômica e presença de sinais e sintomas atuais e pregressos não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados ao diagnóstico histopatológico e o impacto na qualidade de vida ($p > 0,05$). O cisto periapical foi radiograficamente maior em comparação com o granuloma ($p < 0,05$). O tamanho da imagem dos cistos periapicais foi maior do que a dos granulomas nas radiografias ($p < 0,05$). A ausência de impacto na qualidade de vida foi associada com o acometimento das lesões em dentes posteriores ($p < 0,05$).

Conclusão: Não houve associação entre sinais e sintomas clínicos e o diagnóstico histológico ou a qualidade de vida. Radiograficamente, o cisto apresentou-se maior que o granuloma. Acometimento destas lesões nos dentes posteriores não foram associados com ausência na qualidade de vida.

Palavras-chave: Cisto Periapical; Granuloma Periapical; Impacto da Doença na Qualidade de Vida; Manifestações clínicas; Radiografia Dentária.

2.3 INTRODUÇÃO

A periodontite apical crônica consiste numa resposta inflamatória dos tecidos perirradiculares induzidas por agentes etiológicos de origem endodôntica e que culminam com a dos tecidos periapicais. Ela se manifesta na forma de granulomas e cistos periapicais que são consideradas as lesões perirradiculares mais comuns (1-3). O diagnóstico clínico da doença periapical inflamatória é baseado principalmente em sinais clínicos e/ou sintomas, duração da doença, testes pulpares, percussão, palpação e achados radiográficos. É comum a identificação de lesões periapicais em exames radiográficos de rotina, quando uma radiolucência é vista na região perirradicular do dente. No entanto, a tomografia computadorizada de feixe cônico que é considerada o exame de imagem padrão ouro para identificação de lesões (4).

Os exames de imagem são indicados para detectar alterações patológicas em nível tecidual e não celular, sendo impossível detectar a presença de células inflamatórias ou outras alterações sutis nos tecidos periapicais (5). Desta forma, estes exames não são critérios definitivos para o diagnóstico. Em contraste, o diagnóstico histopatológico é o método mais confiável para diagnosticar lesões perirradiculares, pois ele está baseado na descrição morfológica das células e da matriz extracelular dos tecidos alterados (2, 4, 6).

A prevalência de lesões periapicais crônicas no mundo oscila entre 26% (7) a 84% (8), dependendo da localidade e metodologia empregada, sendo um número epidemiológico considerado grande. A epidemiologia da periodontite apical ainda é um tema importante, pois sabe-se que as alterações bucais comprometem a saúde geral do indivíduo, impactando negativamente sua qualidade de vida. Algumas alterações locais provocadas por algumas lesões periapicais são capazes de desencadear estímulos dolorosos ou alterações emocionais que interferem diretamente nas atividades diárias das pessoas (9, 10). Além disso, estudos indicam haver uma relação, ainda que inconclusiva entre a infecção periapical de natureza endodôntica e doenças sistêmicas primárias, tais como: doenças cardiovasculares (11), diabetes mellitus (12), doenças hepáticas crônicas (13), entre outras enfermidades (14). Sendo assim, identificar precocemente lesões inflamatórias endodônticas pode contribuir para redução do custo de tratamentos para condições sistêmicas, por meio da intervenção de infecções crônicas bucais. Visto que, a estimativa de mortalidade por doenças crônicas primárias no mundo é 70%, sendo ainda maior no Brasil- 72,6% (15), e os

custos estimados para tratamentos de doenças crônicas são altos. O Sistema Único de Saúde gastou no ano de 2010 o equivalente a 2,4 bilhões (68% do total de gastos) com internações hospitalares por doença crônica e 1,2 bilhões (32%) referentes ao tratamento ambulatorial (16).

Tendo em vista que apenas os achados clínicos e radiográficos de uma doença periapical inflamatória ainda não é critério definitivo para o diagnóstico e diante da importância dos desfechos e da grande prevalência destas doenças, um conhecimento mais aprofundado sobre suas características histológicas, clínicas e radiográficas é de grande importância para a literatura científica. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar histologicamente a periodontite apical crônica, identificando suas propriedades microscópicas e relacioná-las às características clínicas, histopatológicas e radiográficas, assim como mensurar a qualidade de vida dos pacientes portadores de tais lesões utilizando como ferramenta o OHIP-14 (Oral Health Impact Profile – OHIP).

2.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal analítico, aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (Número do Parecer: 2.986.623). O universo da pesquisa envolveu indivíduos maiores de 18 anos encaminhados às Clínicas Odontológicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR que apresentavam diagnóstico de periapicopatia com indicação terapêutica de exodontia pela impossibilidade de restauração, durante o período de 2 anos (2018-2019). Foram excluídos do estudo indivíduos não habilitados a responder às perguntas da anamnese, aqueles que não apresentaram lesões periapicais de origem endodôntica e pacientes com doenças que afetassem a sensibilidade buco-facial.

Coleta de dados

As informações do presente estudo foram obtidas por um pesquisador previamente treinado para aplicação dos questionários e para coleta das informações nos prontuários clínicos.

As seguintes informações colhidas de cada participante: dados sociodemográficos, história médica e a história bucodentária do dente com lesão periapical. Além disso, a história de dor, sensibilidade à mastigação, edema, fístula e sensação de dente extruído progressiva e atual também foram coletadas.

A escala de dor numérica permite quantificar a intensidade da dor usando números, geralmente possui 11 pontos, de 0 a 10 (sendo 0 = sem dor e 10 maior dor possível). Na escala de dor verbal o paciente quantifica a experiência dolorosa usando frases que representam diferentes intensidades subjetivas de dor, como sem dor, dor leve, dor moderada, dor severa (17).

O questionário de Perfil de Impacto da Saúde Oral - OHIP14 (Anexo 3) integrou duas perguntas para cada uma das sete dimensões: Limitação funcional (dificuldade de mastigar), Dor física (dores na região bucal), Desconforto Psicológico (autopercepção da condição bucal), Incapacidade física (evitar certos tipos de alimentos devido a condição bucal), Incapacidade psicológica (vergonha devido a condição bucal), Incapacidade social (sentir-se estressado com outras pessoas) e Desvantagem ou Deficiência (impossibilidade de realizar atividade diárias). As

questões foram organizadas de modo a que os participantes indicassem com cinco categorias de resposta, com que frequência experienciaram cada um dos problemas, dentro de um período de referência de 12 meses. As categorias de resposta e respectivas pontuações são: Quase sempre=4; Algumas vezes=3; Poucas vezes=2; Raramente=1; Nunca=0.

No exame físico foram realizados o teste de sensibilidade térmico a frio (para auxiliar no diagnóstico de necrose pulpar) utilizando o gás refrigerante (Tetrafluoretano) Endo-Ice® (Maquira Dental, Maringá, Paraná, Brasil). Os testes de percussão horizontal e vertical foram realizados com auxílio de um instrumento metálico por meio da haste, nos eixos horizontal e vertical nas coroas dos dentes. A palpação dos tecidos circundantes ao elemento dentário envolvido foi realizada à partir da palpação e compressão. A avaliação da presença de fístula foi realizada por meio de observação clínica e rastreamento de fistula. Ao final, foi realizada uma tomada radiográfica para obtenção de radiografias periapicais de cada dente em questão. Os pacientes foram totalmente informados sobre o procedimento cirúrgico, cuidados pós-operatórios, exames de acompanhamento e opções alternativas de tratamento.

Após a exodontia, os dentes extraídos juntamente com as lesões periapicais foram encaminhados para análise histopatológica no laboratório de Histopatologia Bucal do curso de Odontologia da UFPR.

Análise radiográfica

As radiografias periapicais foram fotografadas a uma distância padrão de 30cm e analisadas pelo software Image J® (University of Wisconsin Madison, Wisconsin, Estados Unidos) quanto às condições periapicais: comprimento em seu maior diâmetro, perímetro e área total da lesão, determinando a gravidade de acordo com o índice periapical (Periapical Index scoring system) descrito anteriormente por Ørstavik et al (1986)(18). Resumidamente, foram atribuídas as seguintes categorias: (1) estrutura periapical normal; (2) pequenas alterações na estrutura óssea; (3) alterações na estrutura óssea com alguma perda mineral; (4) periodontite com área radiolúcida bem definida; e (5) periodontite grave com achados de exacerbação. A raiz com pior classificação representou o status dos dentes multirradiculares. Após estes dados coletados, as associações com os diagnósticos clínico e histopatológico foram realizadas.

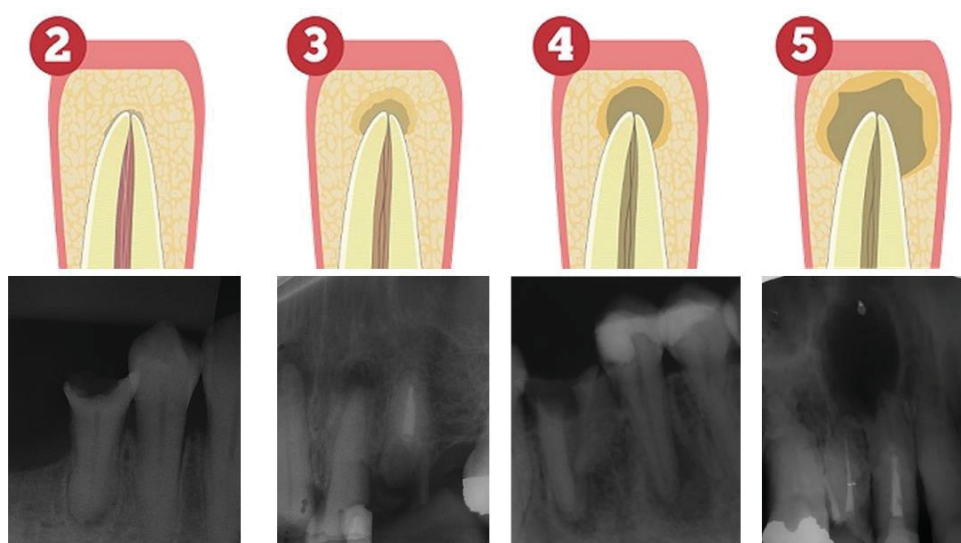


Figura 1: Representação esquemática do índice periapical indicado por Ostavik (18) (de Jurado Patron et al. 2018) e, logo abaixo, radiografias periapicais com presença de lesões exemplificando cada categoria.

Análise histopatológica

As amostras teciduais foram fixadas em solução de formalina a 10% antes do processamento tecidual. As lesões periapicais foram diagnosticadas como granuloma periapical quando não apresentavam um epitélio estratificado escamoso não queratinizado e como cisto radicular quando exibiam uma cavidade cística total ou parcial limitada por epitélio estratificado escamoso não queratinizado.

O diagnóstico histopatológico foi feito por um patologista experiente em lâminas com cortes seriados de 4 micrômetros de espessura, corados pela técnica de hematoxilina e eosina (H.E.). As amostras de tecido insuficientes para o diagnóstico correto final foram excluídas da amostra.

Análise estatística

A não normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Os dados foram analisados descritivamente e comparativamente através do uso do software Statistical Program for Ciências Sociais (SPSS, versão 17, Chicago, Illinois, Estados Unidos), considerando 5% ($p < 0,05$) como nível de significância e utilizando os testes qui-quadrado e Mann-Whitney.

2.5 RESULTADOS

Participaram da pesquisa 61 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos, oriundos da cidade de Curitiba e região metropolitana, Brasil, no período de outubro/2018 a dezembro/2019, contabilizando 74 lesões perirradiculares de dentes extraídos. Após a exclusão de questionários incompletos, radiografias e tecidos que não permitiram a análise, a amostra final foi pareada e composta por 35 lesões periapicais inflamatórias, 18 granulomas (51%) e 17 cistos (49%). A distribuição anatômica das lesões mostrou que 31,4% estavam relacionadas a dentes anteriores e 68,6% a dentes posteriores. O granuloma afetou principalmente os dentes posteriores (61,1%), assim como os cistos periapicais (76,5%). A localização anatômica do granuloma e cisto periapical não apresentou diferença estatisticamente significativa ao comparar o diagnóstico ($p>0,05$) e o impacto na qualidade de vida ($p>0,05$). A idade média dos pacientes foi de 45,6 anos, variando entre 18 e 71 anos. Informações sobre sexo, cor da pele e escolaridade encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Frequência das características entre indivíduos com periodontite apical. Curitiba, Paraná, Brasil. 2018/2019.

		Frequência (N)	Porcentagem (%)
Dente	Anterior	11	31,4
	Posterior	24	68,6
Sexo	Masculino	21	60
	Feminino	14	40
Cor da pele	Leucoderma	15	42,9
	Feoderma	17	48,6
	Melanoderma	3	8,6
Escolaridade	Até 8 anos de estudo	12	34,3
	Mais de 8 anos de estudo	23	65,7

Sinais e sintomas relacionados à história pregressa e atuais são representados na figura 2. Na comparação destes com o diagnóstico histopatológico e o impacto de vida, não houve diferença estatisticamente significativa. Todos os sinais e sintomas,

tanto na história pregressa como atual, apresentam características de cronicidade de evolução.

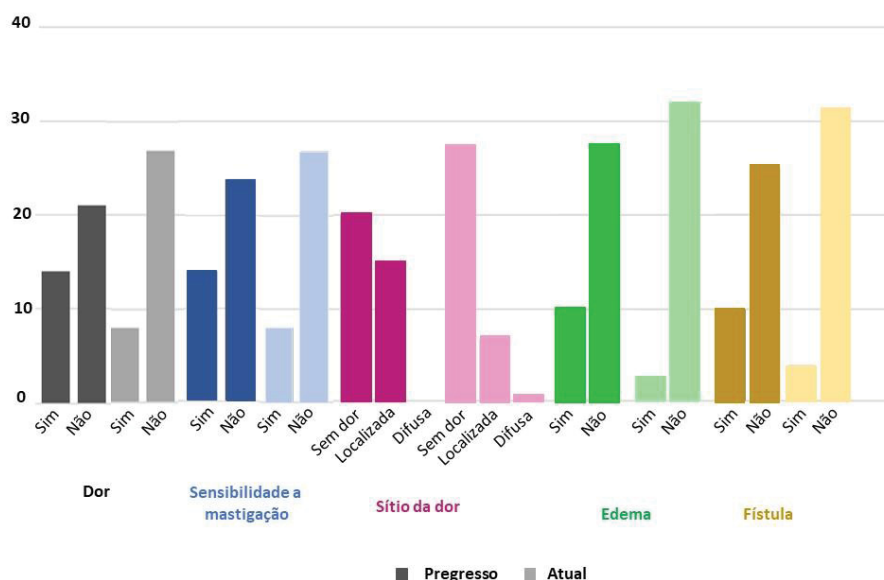


Figura 2: História pregressa e sinais e sintomas atuais. (n=35). Curitiba, Paraná, Brasil. 2018/2019.

Edema local foi observado em 8,6% da amostra, apenas em cistos periapicais. A sensação de dente extruído foi relatada em um paciente diagnosticado com cisto e um paciente com granuloma periapical. A presença de dor atual foi relatada em 8 (22,9%) indivíduos, sendo mais prevalente em cistos (n=5) do que granulomas periapicais (n=3). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar o número de granulomas e cistos assintomáticos e sintomáticos. Quanto à escala de dor verbal, 11,4% dos indivíduos relataram ter dor moderada a severa. A escala de dor numérica variou de 0 a 10, sendo a média de 1,11. A fístula foi observada em 11,4% dos pacientes.

Em relação aos escores e dimensões do OHIP-14, acometimento de dentes posteriores foi estatisticamente significativo quando associado à ausência de impacto na qualidade vida ($p < 0,05$). A frequência de respostas e as medidas descritivas das variáveis socioeconômicas estão demonstradas na tabela 2. Neste estudo, 25,6% dos indivíduos entrevistados alegaram já ter estado irritado com outras pessoas devido a

algum problema com seus dentes ou boca. Como também, 37,1% dos indivíduos declararam se sentir envergonhados todos os dias, por conta de algum problema dental ou bucal. As respostas dos participantes da pesquisa foram dicotomizadas em “presença de impacto” e “ausência de impacto” na qualidade de vida. Ao relacionar esta variável e o diagnóstico histológico, 18 (51,4%) pacientes diagnosticados com lesão periapical tiveram presença de impacto. Sendo 50% com diagnóstico de cisto periapical e 50% granuloma. Quando comparado a qualidade de vida e o acometimento das lesões em dentes posteriores, foi estatisticamente significativo quando associado à ausência de impacto ($p=0,015$).

Tabela 2: Frequência de respostas dos itens do Oral Health Impact Profile (OHIP-14) entre indivíduos com periodontite apical. Curitiba, Paraná, Brasil. 2018/2019.

Pergunta:	... por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou sua dentadura?	Nunca		Raramente		Às vezes		Constantemente		Sempre	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	teve problemas para falar alguma palavra	28	80,0	0	0,0	2	5,7	3	8,6	2	5,7
2	sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado	27	77,1	2	5,7	5	14,3	1	2,9	0	0,0
3	sentiu dores fortes em sua boca	4	11,4	19	54,3	5	14,3	5	14,3	2	5,7
4	tem se sentido incomodado ao comer algum alimento	13	37,1	7	20,0	3	8,6	0	0,0	1	2,9
5	tem ficado pouco à vontade	8	22,9	4	11,4	2	5,7	5	14,3	6	17,1
6	se sentiu estressado	18	51,4	4	11,4	8	22,9	4	11,4	1	2,9
7	alimentação tem sido prejudicada	16	45,7	2	5,7	1	2,9	3	8,6	3	8,6
8	teve que parar suas refeições	26	74,3	4	11,4	3	8,6	1	2,9	1	2,9
9	tem encontrado dificuldade em relaxar	16	45,7	9	25,7	6	17,1	3	8,6	1	2,9
10	já se sentiu um pouco envergonhado	7	20,0	1	2,9	9	25,7	5	14,3	3	8,6
11	tem estado irritado com outras pessoas	25	71,4	3	8,6	4	11,4	1	2,9	2	5,7
12	teve dificuldade em realizar suas atividades diárias	24	68,6	6	17,1	4	11,4	1	2,9	0	0,0
13	já sentiu que a vida em geral ficou pior	22	62,9	1	2,9	3	8,6	2	5,7	7	20,0
14	tem estado sem poder fazer suas atividades diárias	26	74,3	5	14,3	0	0,0	3	8,6	1	2,9

A respeito das características radiográficas, a frequência de esclerose óssea, o formato da lesão, o acometimento de dentes adjacentes e o índice periapical estão expostos na tabela 3.

Tabela 3: Frequência das características radiográficas entre indivíduos com periodontite apical. Curitiba, Paraná, Brasil. 2018/2019.

Características radiográficas		Frequência (N)	Porcentagem (%)
Esclerose óssea	Presente	17	48,6
	Ausente	18	51,4
Formato da lesão	Delimitada	28	80
	Difusa	7	20
Dentes adjacentes	Sim	4	11,4
	Não	31	88,6
Índice periapical	2	1	2,9
	3	10	28,6
	4	12	34,3
	5	12	34,3

O diâmetro radiográfico das lesões variou de 10,95 a 143,35 mm (média de 36,4 mm), o comprimento vertical variou de 3,03 a 16,85 mm (média de 5,83 mm) e o comprimento horizontal 3,08 a 12,51mm (média de 5,89 mm). As medidas radiográficas de área ($p=0,002$), comprimento horizontal ($p=0,015$) e comprimento vertical das lesões ($p=0,008$) foram estatisticamente maiores em cistos quando comparadas a granulomas.

O formato radiográfico das lesões foi avaliado e 28 (80%) das lesões são delimitadas, sendo 83,3% dos granulomas e 76,5% dos cistos, e 7 (20%) se mostraram difusas. Não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar o formato radiográfico com o diagnóstico e o impacto na qualidade de vida.

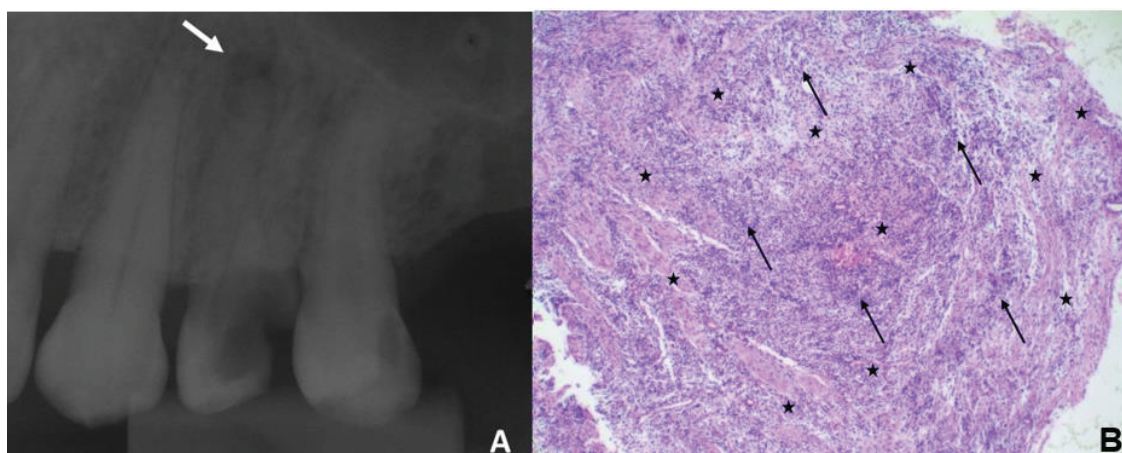


Figura 3: A) Radiografia periapical exibindo uma área radiolúcida na região apical do dente 14, indicada pela flecha. B) Fotomicrografia da lesão radiolúcida da imagem A (HE 40x), diagnosticada histologicamente em granuloma periapical, caracterizada pela presença de tecido inflamatório crônico formado por tecido conjuntivo denso (estrelas) e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear (setas).

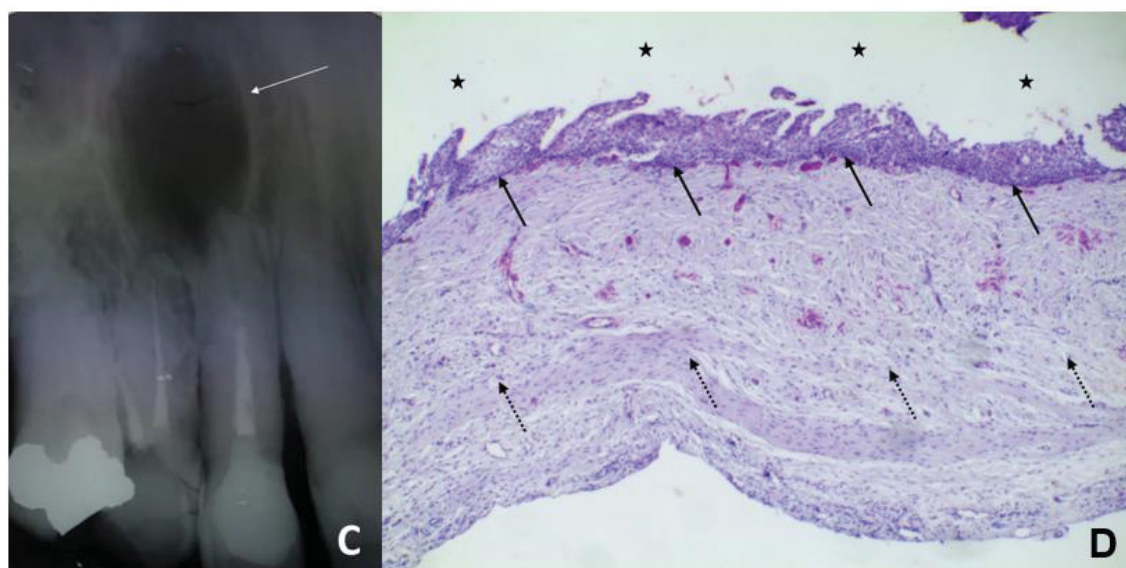


Figura 4: C) Radiografia periapical exibindo uma área radiolúcida circunscrita por um halo radiopaco, indicado pela flecha, na região apical do dente 23. D) Fotomicrografia da lesão da imagem C (HE 40x), diagnosticada histologicamente em cisto periapical, caracterizada pela presença de tecido epitelial do tipo estratificado, composto por células odontogênicas (setas contínuas), adjacente a área negativa sugestiva de cavidade (estrelas). Nota-se presença de tecido conjuntivo denso (setas pontilhadas).

O granuloma periapical foi caracterizado por uma extensa área envolta por tecido conjuntivo frouxo ou denso com presença de células inflamatórias mono e multinucleadas entremeadas na malha de tecido conjuntivo. Grande quantidade de células tipo neutrófilos, eosinófilos e mononucleares e presença de inúmeros vasos sanguíneos. No cisto periapical foram evidenciadas áreas epiteliais circundando tecido conjuntivo frouxo ou denso, com presença de células inflamatórias mononucleares. Células epiteliais dispostas em sua grande maioria ao redor da área de tecido conjuntivo. Foi observado, ainda, áreas negativas compatíveis com cristais de colesterol e presença de escassas células gigantes permeadas com infiltrado inflamatório crônico, em alguns casos (figura 5).

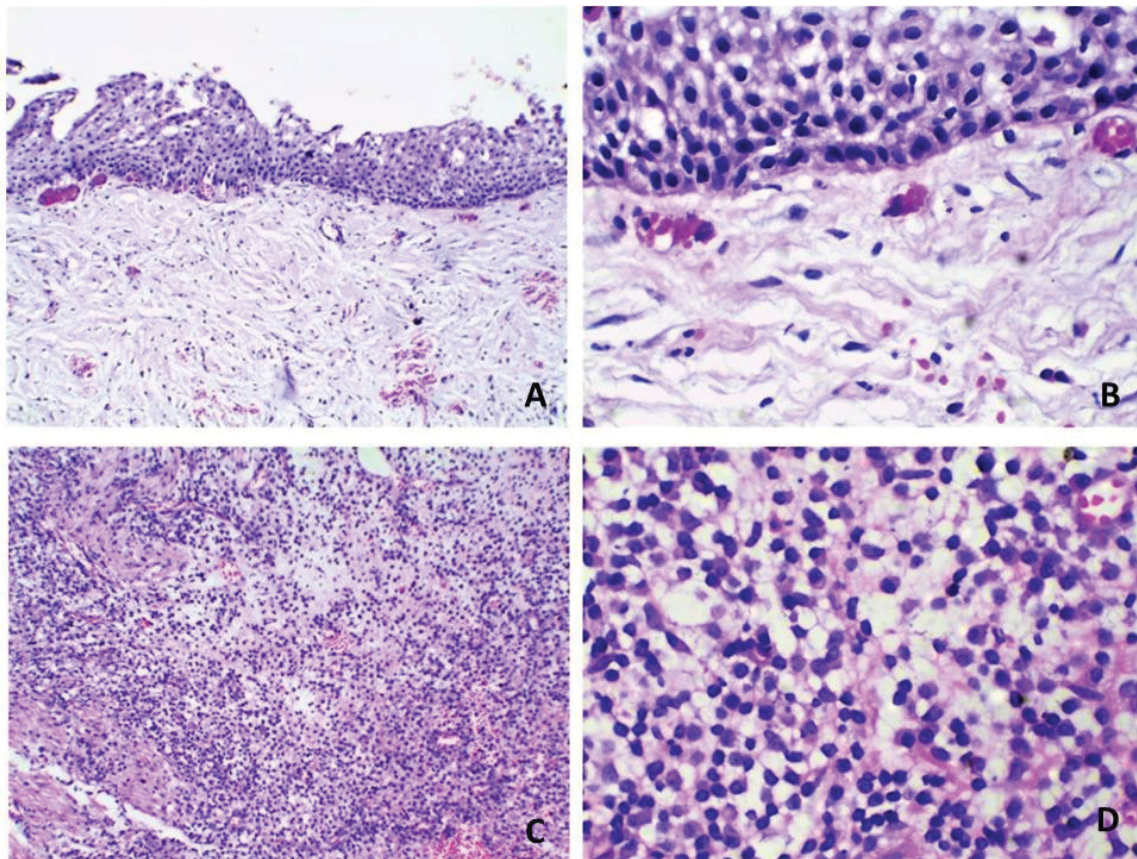


Figura 5 A e B) Fotomicrografia de uma amostra diagnosticada em cisto periapical: área epitelial circundando tecido conjuntivo frouxo com presença de hemácias e células inflamatórias, HE 100x (A) e 400x (B). C) Fotomicrografia de uma amostra diagnosticada em granuloma periapical: presença de tecido conjuntivo denso e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Algumas poucas áreas sugestivas de metaplasia escamosa sugestivo de granuloma. HE 100x (C) e 400x (D).

A análise comparativa das variáveis dependentes, diagnóstico e qualidade de vida, pelas variáveis independentes (localização, sexo, cor da pele, escolaridade, sinais e sintomas pregressos e atuais, exame clínico, OHIP-14 e características radiográficas) mostraram que houve diferença estatisticamente significativa apenas nas medidas radiográficas de área, comprimento horizontal e comprimento vertical das lesões e o acometimento de dentes posteriores foi associado à ausência de impacto na qualidade vida.

2.6 DISCUSSÃO

Granulomas e cistos periapicais estão entre as condições patológicas mais comuns dentro do osso alveolar. A prevalência relatada de periodontite apical crônica varia de 26% a 84%, dependendo da localização anatômica, idade dos indivíduos e métodos aplicados. Assim como no presente estudo, granulomas periapicais tendem a ser mais prevalentes (2, 3, 19) sendo o cisto periapical uma entidade evolutiva do granuloma. Em uma revisão sistemática, Nair et al. (20) relataram não haver uma reflexão realista da incidência de granulomas e cisto periapicais entre os estudos, pois estes, analisam lesões inflamatórias tratadas cirurgicamente (extração dentária ou cirurgia periapical), não incluindo os casos que respondem favoravelmente a terapia endodôntica convencional, os quais correspondem a 85 a 90% das lesões. Porém, tal modelo de estudo é a única fonte de diagnóstico e diferenciação confiável entre granulomas e cistos periapicais.

O local de predileção das lesões foi a região posterior, semelhante a estudos anteriores (1, 6, 8, 21). Uma explicação pela predileção dos dentes posteriores pode ser que estes têm maior risco de infecção pulpar, provavelmente por causa da configuração anatômica e erupção precoce na cavidade oral (1). No presente estudo os pacientes mais afetados com lesões perirradiculares estão na quarta década de vida, com uma ligeira preferência masculina, assim como encontrado na literatura (1, 6, 21). A prevalência das lesões perirradiculares em pacientes nessas faixas etárias provavelmente está associada à progressão das infecções radiculares em dentes não tratados ou tratamento endodôntico inadequado (1).

Lesões periapicais são frequentemente diagnosticadas com base nas apresentações clínicas e radiográficas. Os sintomas clínicos da periodontite apical variam desde sinais clínicos, como dor, sensibilidade dentária e, em alguns casos, extrusão até casos sem sintomas. Embora muitos mediadores inflamatórios (histamina, bradicinina, prostaglandinas), citocinas pró-inflamatórias e neuropeptídeos sejam capazes de sensibilizar e ativar fibras nervosas sensoriais nociceptivas (22) as lesões periapicais crônicas normalmente apresentam-se assintomáticas. No entanto, não é incomum encontrar cistos e granulomas com manifestação dolorosa (23). Lesões císticas maiores também podem produzir sinais e sintomas como, deformidade óssea, mobilidade dental, percussão dentária horizontal e vertical dolorosa, contato oclusal doloroso e fístula. Contudo, estudos indicam que avaliações

clínicas e radiográficas sozinhas não podem diagnosticar adequadamente o tipo de lesão na região apical, sendo necessária uma confirmação histopatológica (2, 6, 24).

A presença de sinais e sintomas atuais e pregressos associados a lesões periapicais, como dor, sensibilidade a mastigação, edema e fístula, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na comparação de granulomas e cistos da presente amostra. Pode-se observar que todos os sinais e sintomas, tanto na história pregressa como atual, apresentam características de cronicidade de evolução, o que pode ser explicado por fatores como o tempo de evolução da lesão, intensidade do agente agressor e a resposta tecidual, que influenciam no infiltrado inflamatório. Correa et al. (6), ao correlacionarem os sintomas apresentados pelos pacientes e o infiltrado inflamatório predominante, não encontraram correlação entre as variáveis, o que leva a acreditar que o estado inflamatório predominante não está relacionado à sintomatologia do paciente. Kuc et al. (24) constataram uma concordância clínica e histológica em apenas 59,3% dos casos. Outros estudos não encontraram associação entre o diagnóstico histopatológico e o diagnóstico clínico prévio, constatando que avaliações clínicas sozinhas não podem identificar adequadamente o tipo de lesão na região apical (25, 26). Distinguir cistos radiculares de granulomas pode não afetar diretamente o prognóstico em ambientes clínicos, no entanto, há uma grande necessidade científica em poder avaliar as diferentes respostas de intervenções endodônticas (27).

O granuloma periapical é uma lesão inflamatória crônica localizada no periápice de um dente não vital. É caracterizado pela presença de uma parede de tecido conjuntivo fibroso, a qual circunda um tecido de granulação infiltrado por células inflamatórias em diferentes proporções, tais como linfócitos T e B, leucócitos polinucleares (PMNs), células dendríticas, células NK (Natural Killer Cell), mastócitos e macrófagos, sendo este último em maior número (28). O cisto periapical é descrito como um cisto odontogênico inflamatório de origem endodôntica, o qual possui uma cavidade cística total ou parcial revestida por epitélio estratificado escamoso. O lúmen cístico pode ser preenchido por fluído, cristais de colesterol e restos celulares. Estes últimos, atraem mais fluído para o interior do lúmen cístico, levando ao aumento da pressão osmótica e, conseqüentemente, a expansão do cisto (29). As tentativas de diagnosticar com precisão a lesão periapical têm pouco sucesso antes do tratamento cirúrgico. Embora vários métodos tenham sido propostos, o único aceito para

diagnóstico confiável é a análise histológica, que muitas vezes não é viável, pois geralmente, a primeira opção são os tratamentos não convencionais (30). Carrillo et al. (31) correlacionaram o tamanho de 70 lesões periapicais com o diagnóstico histológico, mostrando que as maiores lesões corresponderam a cistos e granulomas epiteliaizados. Semelhante a estes resultados, no presente estudo houve diferença estatisticamente significativa entre diagnóstico clínico e as medidas radiográficas de área ($p > 0,05$), comprimento horizontal ($p > 0,05$) e comprimento vertical das lesões ($p > 0,05$), onde os cistos foram maiores radiograficamente do que os granulomas. No entanto, Bender e Seltzer (1961) observaram que as radiografias bidimensionais podem não mostrar o tamanho real das lesões ou não visualiza-las(32), visto que uma radiolucência periapical deve atingir 30% a 50% da perda mineral óssea para ser visível nas radiografias (33).

Apesar da TCFC ser considerada o padrão ouro, pois promove uma melhor visualização devido a seu caráter tridimensional, o exame radiográfico ainda é considerado o método mais utilizado para detectar lesões no periápice (6). Em muitos casos, cirurgiões dentistas parecem estar mais habituados a utilizar a radiografia periapical na rotina do consultório, e para muitos, a indicação da TCFC ainda não está totalmente esclarecida (34). Quanto a isto, no presente estudo, optamos por estudar as características radiográficas da periodontite apical crônica. Sabe-se que a hipótese diagnóstica radiográfica de um cisto periapical baseia-se na presença de uma imagem radiolúcida bem definida e delimitada por um halo radiopaco. Neste estudo, a esclerose óssea esteve presente em apenas 47,1% dos cistos, não sendo estatisticamente significativa. Gbadebo et al (25) observaram que apenas 33,3% dos cistos periapicais e 56,3% dos granulomas tinham esclerose óssea na radiografia, concluindo que a presença de borda esclerótica não é suficiente para diagnosticar um cisto periapical.

Há um crescente interesse pelo impacto das doenças e condições bucais na qualidade de vida. O OHIP-14 (Oral Health Impact Profile) vem sendo utilizado em diversos estudos descritivos, analíticos e de avaliação. A validade deste instrumento, com reprodutibilidade e consistência interna excelentes, já foi testada diversas vezes e se encontra válida internacionalmente (17, 35). A fim de compreender os impactos negativos nos pacientes diagnosticados com lesões perirradiculares, o presente

estudo utilizou o OHIP-14, o qual consiste de um questionário com 14 perguntas que abrangem o domínio físico, psicológico e social do indivíduo.

É amplamente reconhecido que a saúde bucal pode impactar a qualidade de vida do indivíduo, isto é, contribuir para consequências sociais, econômicas e psicológicas (36). Um estudo realizado em 2018 por Gomes et al. (37) constatou que o aumento do LPS, a endotoxina ligada a patogênese da doença periapical crônica, pode estar intimamente ligada a etiologia e ao curso da depressão, ao mesmo tempo em que impacta significativamente a qualidade de vida. Assim como, de acordo com Liu et al. (2014) (38), a qualidade de vida é comprometida em pacientes com um ou dois elementos dentários infectados e necessitam de tratamento endodôntico.

As respostas dos participantes deste estudo para o questionário OHIP-14 foram dicotomizadas em “presença de impacto” e “ausência de impacto” na qualidade de vida. Ao relacionar a qualidade de vida e o diagnóstico histológico, 18 (51,4%) pacientes diagnosticados com lesão periapical de origem endodôntica tiveram presença de impacto na qualidade de vida. Destes, 50% eram cisto periapical e 50% granuloma periapical. Embora estatisticamente não houve diferença significativa entre as variáveis clínicas deste estudo e o impacto na qualidade de vida, notamos dados relevantes quanto a esse quesito. No presente estudo 37,1% dos indivíduos declararam sentir-se envergonhados diariamente, por conta de algum problema dental ou bucal, visto que muitas vezes, a vergonha interfira na busca por atendimentos odontológicos. Como também, esta mesma porcentagem de indivíduos respondeu ter a alimentação prejudicada todos os dias, por motivos dentais ou bucais. Notou-se que aproximadamente 46% dos indivíduos relataram sentir-se preocupados diariamente com seus dentes ou boca. Conforme tais respostas, observa-se um impacto na autoestima, bem-estar pessoal, capacidade funcional, estado emocional, interação social, entre outros aspectos que compõem a qualidade de vida destes indivíduos. Porém, quando confrontado estatisticamente a qualidade de vida e o tipo de dente, houve uma diferença significativa, sugerindo que pacientes com periodontite apical crônica presente em dentes posteriores, não tiveram suas vidas negativadas por aspectos sociais, culturais, psíquicos, físicos ou funcionais.

2.7 CONCLUSÃO

Tendo em vista as limitações da pesquisa, os resultados obtidos sugeriram que a periodontite apical crônica é mais comum em pacientes na quarta década de vida, com uma ligeira prevalência no sexo masculino, sendo a região posterior o local de maior incidência dessas lesões.

Não houve associação entre a presença de sinais e sintomas atuais e pregressos e o diagnóstico histopatológico ou impacto na qualidade de vida. Radiograficamente, o cisto periapical foi maior em comparação com o granuloma.

Não houve associação entre o impacto na qualidade de vida e o diagnóstico histológico.

2.8 REFERÊNCIAS

1. Tavares DP, Rodrigues JT, Dos Santos TC, Armada L, Pires FR. Clinical and radiological analysis of a series of periapical cysts and periapical granulomas diagnosed in a Brazilian population. *J Clin Exp Dent* 2017;9(1):e129-e135.
2. Francisco Javier Jimenez Enriquez JPV, Fabian Paredes Ocampo. Relationship between Clinical and Histopathologic Findings of 40 Periapical Lesions. *Dentistry* 2015;5(2):277.
3. Sullivan M, Gallagher G, Noonan V. The root of the problem: Occurrence of typical and atypical periapical pathoses. *J Am Dent Assoc* 2016;147(8):646-649.
4. Estrela C, Guedes OA, Rabelo LE, Decurcio DA, Alencar AH, Estrela CR, et al. Detection of apical inflammatory root resorption associated with periapical lesion using different methods. *Braz Dent J* 2014;25(5):404-408.
5. Brynolf I. A histological and roentgenological study of the periapical region of human upper incisors. *Odontol Rev* 1967;18:1.
6. Cristian Puello Correa LBG, Edwin Puello del Río, Antonio Díaz Caballero. Correlation of clinical, radiographic and histological diagnoses of apical dental lesions. *Revista Odontológica Mexicana* 2017;21(1):e21-e28.
7. Timmerman A, Calache H, Parashos P. A cross sectional and longitudinal study of endodontic and periapical status in an Australian population. *Aust Dent J* 2017;62(3):345-354.
8. Al-Omari MA, Hazaa A, Haddad F. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a Jordanian subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111(1):e59-65.
9. Queiroz MF, Verli FD, Marinho SA, Paiva PCP, Santos SMC, Soares JA. Pain, anxiety and quality of life related to the oral health of patients treated in a dental emergency clinic. *Ciênc. saúde coletiva* 2019;24.
10. Liu P, McGrath C, Cheung GS. Improvement in oral health-related quality of life after endodontic treatment: a prospective longitudinal study. *J Endod* 2014;40(6):805-810.
11. Aminoshariae A, Kulild JC, Fouad AF. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. *J Endod* 2018;44(9):1361-1366 e1363.

12. Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010;37(1):53-58.
13. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Segura-Sampedro JJ, Torres-Lagares D, Lopez-Lopez J, Velasco-Ortega E, et al. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(5):e773-779.
14. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *J Endod* 2016;42(10):1427-1434.
15. Malta DC, Franca E, Abreu DMX, Perillo RD, Salmen MC, Teixeira RA, et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease study. *Sao Paulo Med J* 2017;135(3):213-221.
16. Soto PHT, Raitz GM, Bolsoni LL, Costa CKF, Yamaguchi MU, Massuda EM. Morbidades e custos hospitalares do Sistema Único de Saúde para doenças crônicas. *Rev Rene* 2015;16:567-575.
17. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005;14(7):798-804.
18. Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol* 1986;2(1):20-34.
19. Lin HP, Chen HM, Yu CH, Kuo RC, Kuo YS, Wang YP. Clinicopathological study of 252 jaw bone periapical lesions from a private pathology laboratory. *J Formos Med Assoc* 2010;109(11):810-818.
20. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):348-381.
21. Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Martin-Gonzalez J, Velasco-Ortega E, et al. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dent J* 2012;62(1):40-46.
22. Salinas-Munoz M, Garrido-Flores M, Baeza M, Huaman-Chipana P, Garcia-Sesnich J, Bologna R, et al. Bone resorptive activity in symptomatic and

asymptomatic apical lesions of endodontic origin. Clin Oral Investig 2017;21(8):2613-2618.

23. Penarrocha M, Carrillo C, Penarrocha M, Penarrocha D, von Arx T, Vera F. Symptoms before periapical surgery related to histologic diagnosis and postoperative healing at 12 months for 178 periapical lesions. J Oral Maxillofac Surg 2011;69(6):e31-37.

24. Kuc I, Peters E, Pan J. Comparison of clinical and histologic diagnoses in periapical lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89(3):333-337.

25. Gbadebo SO, Akinyamaju AO, Sulaiman AO. Periapical Pathology: Comparison of Clinical Diagnosis and Histopathological Findings. J West Afr Coll Surg 2014;4(3):74-88.

26. Diegues LL, Colombo Robazza CR, Costa Hanemann JA, Costa Pereira AA, Silva CO. Correlation between clinical and histopathological diagnoses in periapical inflammatory lesions. J Investig Clin Dent 2011;2(3):184-186.

27. Alotaibi O, Alswayyed S, Alshagroud R, AlSheddi M. Evaluation of concordance between clinical and histopathological diagnoses in periapical lesions of endodontic origin. J Dent Sci 2020;15(2):132-135.

28. Metzger Z. Macrophages in periapical lesions. Endod Dent Traumatol 2000;16(1):1-8.

29. Neville BW. Patologia Oral e Maxilofacial. South Carolina: Elsevier; 2016.

30. Estrela C, Estrela C, Dirceu R, Mamede Neto IJRFOUFG. Considerações sobre a periodontite apical assintomática com extensa rarefação óssea. 1998;2:25-30.

31. Carrillo C, Penarrocha M, Ortega B, Marti E, Bagan JV, Vera F. Correlation of radiographic size and the presence of radiopaque lamina with histological findings in 70 periapical lesions. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(8):1600-1605.

32. Bender IB, Seltzer S. Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: I. 1961. J Endod 2003;29(11):702-706; discussion 701.

33. Bender IB, Seltzer S. Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: II. 1961. J Endod 2003;29(11):707-712; discussion 701.

34. Choi IGG, Chilvarquer I, Turbino ML, Silva RLBd, Duailibi Neto EF, Illipronti Filho EJRdAPdCD. Estudo da atual utilização da TCFC pelos Cirurgiões-Dentistas nas diversas especialidades. 2015;69(1):36-42.
35. Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. Community Dent Oral Epidemiol 2005;33(4):307-314.
36. Baiju RM, Peter E, Varghese NO, Sivaram R. Oral Health and Quality of Life: Current Concepts. J Clin Diagn Res 2017;11(6):ZE21-ZE26.
37. Gomes C, Martinho FC, Barbosa DS, Antunes LS, Povia HCC, Baltus THL, et al. Increased Root Canal Endotoxin Levels are Associated with Chronic Apical Periodontitis, Increased Oxidative and Nitrosative Stress, Major Depression, Severity of Depression, and a Lowered Quality of Life. Mol Neurobiol 2018;55(4):2814-2827.
38. Liu P, McGrath C, Cheung G. What are the key endodontic factors associated with oral health-related quality of life? Int Endod J 2014;47(3):238-245.

3. CONCLUSÃO

Tendo em vista as limitações da pesquisa e baseado nos resultados obtidos, é possível afirmar que não há associação entre a presença de sinais e sintomas atuais e pregressos e o diagnóstico histopatológico ou impacto na qualidade de vida. O cisto periapical é radiologicamente maior em comparação com o granuloma. A ausência de impacto na qualidade de vida é associada com o acometimento das lesões em dentes posteriores.

REFERÊNCIAS

- AHMED, I.; ALI, R. W.; MUDAWI, A. M. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Sudanese population. **Clin Exp Dent Res**, 3, n. 4, p. 142-147, Aug 2017.
- AL-OMARI, M. A.; HAZAA, A.; HADDAD, F. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a Jordanian subpopulation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 111, n. 1, p. e59-65, Jan 2011.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; FOUAD, A. F. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. **J Endod**, 44, n. 9, p. 1361-1366 e1363, Sep 2018.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; MICKEL, A.; FOUAD, A. F. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. **J Endod**, 43, n. 4, p. 514-519, Apr 2017.
- ARTESE, L.; PIATTELLI, A.; QUARANTA, M.; COLASANTE, A. *et al.* Immunoreactivity for interleukin 1-beta and tumor necrosis factor-alpha and ultrastructural features of monocytes/macrophages in periapical granulomas. **J Endod**, 17, n. 10, p. 483-487, Oct 1991.
- BELIBASAKIS, G. N.; RECHENBERG, D. K.; ZEHNDER, M. The receptor activator of NF-kappaB ligand-osteoprotegerin system in pulpal and periapical disease. **Int Endod J**, 46, n. 2, p. 99-111, Feb 2013.
- BENDER, I. B.; SELTZER, S. Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: II. 1961. **J Endod**, 29, n. 11, p. 707-712; discussion 701, Nov 2003.
- BERLINCK, T.; TINOCO, J. M.; CARVALHO, F. L.; SASSONE, L. M. *et al.* Epidemiological evaluation of apical periodontitis prevalence in an urban Brazilian population. **Braz Oral Res**, 29, p. 51, 2015.
- BLOCK, R. M.; BUSHELL, A.; RODRIGUES, H.; LANGELAND, K. A histopathologic, histobacteriologic, and radiographic study of periapical endodontic surgical specimens. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 42, n. 5, p. 656-678, Nov 1976.
- BOUCHER, Y.; MATOSSIAN, L.; RILLIARD, F.; MACHTOU, P. Radiographic evaluation of the prevalence and technical quality of root canal treatment in a French subpopulation. **Int Endod J**, 35, n. 3, p. 229-238, Mar 2002.
- BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**, 423, n. 6937, p. 337-342, May 15 2003.

BRITO, L. N. S.; DE LEMOS ALMEIDA, M. M. R.; DE SOUZA, L. B.; ALVES, P. M. *et al.* Immunohistochemical Analysis of Galectins-1, -3, and -7 in Periapical Granulomas, Radicular Cysts, and Residual Radicular Cysts. **J Endod**, 44, n. 5, p. 728-733, May 2018.

BRYNOLF, I. A histological and roentgenological study of the periapical region of human upper incisors. **Odontol Rev**, 11, 18, p. 1, 1967.

BURKLEIN, S.; SCHAFER, E.; JOHREN, H. P.; DONNERMEYER, D. Quality of root canal fillings and prevalence of apical radiolucencies in a German population: a CBCT analysis. **Clin Oral Investig**, 24, n. 3, p. 1217-1227, Mar 2020.

COHEN, S.; BIGAZZI, P. E.; YOSHIDA, T. Commentary. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. **Cell Immunol**, 12, n. 1, p. 150-159, Apr 1974.

CORREA, F. O.; GONCALVES, D.; FIGUEREDO, C. M.; BASTOS, A. S. *et al.* Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. **J Clin Periodontol**, 37, n. 1, p. 53-58, Jan 2010.

CRISTIAN PUELLO CORREA, L. B. G., Edwin Puello del Río, Antonio Díaz Caballero. Correlation of clinical, radiographic and histological diagnoses of apical dental lesions. **Revista Odontológica Mexicana**, 21, n. 1, p. e21-e28, 2017.

DANIEL-PETITET TAVARES, J.-T. R., Teresa-Cristina-Ribeiro-Bartholomeu dos Santos, Luciana Armada, Fábio-Ramôa Pires Clinical and radiological analysis of a series of periapical cysts and periapical granulomas diagnosed in a Brazilian population. **J Clin Exp Dent**, 9, n. 1, p. e129-e135, 2017.

DE CLEEN, M. J.; SCHUURS, A. H.; WESSELINK, P. R.; WU, M. K. Periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Dutch population. **Int Endod J**, 26, n. 2, p. 112-119, Mar 1993.

DIOGO, P.; PALMA, P.; CAMELO, F.; SANTOS, J. M. M. d. Prevalence of apical periodontitis in an adult Portuguese population. **SPED**, 55, n. 1, p. 36-42, 2014.

ECKERBOM, M.; FLYGARE, L.; MAGNUSSON, T. A 20-year follow-up study of endodontic variables and apical status in a Swedish population. **Int Endod J**, 40, n. 12, p. 940-948, Dec 2007.

EMERSON FILIPE DE CARVALHO NOGUEIRA, E. G. F. F., Daniela Siqueira Lopes, Emanuel Sávio de Souza Andrade, Gerhilde Callou Sampaio. A clinical and histopathological correlation of periapical cysts and granulomas. **Brazilian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 16, n. 4, p. 6-11, 2016.

ERIKSEN, H. M.; BJERTNESS, E.; ORSTAVIK, D. Prevalence and quality of endodontic treatment in an urban adult population in Norway. **Endod Dent Traumatol**, 4, n. 3, p. 122-126, Jun 1988.

ERIKSEN, H. M.; KIRKEVANG, L. L.; PETERSSON, K. J. E. T. Endodontic epidemiology and treatment outcome: general considerations. 2, n. 1, p. 1-9, 2002.

ESTRELA, C.; BUENO, M. R.; LELES, C. R.; AZEVEDO, B. *et al.* Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. **J Endod**, 34, n. 3, p. 273-279, Mar 2008.

ESTRELA, C.; GUEDES, O. A.; RABELO, L. E.; DECURCIO, D. A. *et al.* Detection of apical inflammatory root resorption associated with periapical lesion using different methods. **Braz Dent J**, 25, n. 5, p. 404-408, Sep-Oct 2014.

FRANCISCO JAVIER JIMENEZ ENRIQUEZ, J. P. V., Fabian Paredes Ocampo. Relationship between Clinical and Histopathologic Findings of 40 Periapical Lesions. **Dentistry**, 5, n. 2, p. 277, 2015.

FUKADA, S. Y.; SILVA, T. A.; GARLET, G. P.; ROSA, A. L. *et al.* Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. **Oral Microbiol Immunol**, 24, n. 1, p. 25-31, Feb 2009.

GOMES, B.; HERRERA, D. R. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. **Braz Oral Res**, 32, n. suppl 1, p. e69, Oct 18 2018.

GOMES, C.; MARTINHO, F. C.; BARBOSA, D. S.; ANTUNES, L. S. *et al.* Increased Root Canal Endotoxin Levels are Associated with Chronic Apical Periodontitis, Increased Oxidative and Nitrosative Stress, Major Depression, Severity of Depression, and a Lowered Quality of Life. **Mol Neurobiol**, 55, n. 4, p. 2814-2827, Apr 2018.

GRAUNAITE, I.; LODIENE, G.; MACIULSKIENE, V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. **J Oral Maxillofac Res**, 2, n. 4, p. e1, Jan 1 2012.

GUERRA, M. J. C. Impacto das condições de saúde bucal na qualidade de vida de trabalhadores. **Ciênc. saúde coletiva**, 12, 19, 2014.

HANSEN, B. F.; JOHANSEN, J. R. Oral roentgenologic findings in a Norwegian urban population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 41, n. 2, p. 261-266, Feb 1976.

HEBLING, E.; COUTINHO, L. A.; FERRAZ, C. C.; CUNHA, F. L. *et al.* Periapical status and prevalence of endodontic treatment in institutionalized elderly. **Braz Dent J**, 25, n. 2, p. 123-128, 2014.

HU, J.; LI, Q.; WANG, Y.; LI, S. [Immunoexpression and clinical significance of interleukin-21 and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in human periapical granulomas and radicular cysts]. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, 33, n. 3, p. 244-248, Jun 2015.

JIMENEZ-PINZON, A.; SEGURA-EGEA, J. J.; POYATO-FERRERA, M.; VELASCO-ORTEGA, E. *et al.* Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. **Int Endod J**, 37, n. 3, p. 167-173, Mar 2004.

KHALIGHINEJAD, N.; AMINOSHARIAE, M. R.; AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C. *et al.* Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. **J Endod**, 42, n. 10, p. 1427-1434, Oct 2016.

KONTOGIANNIS, T. G.; TOSIOS, K. I.; KEREZLOUDIS, N. P.; KRITHINAKIS, S. *et al.* Periapical lesions are not always a sequelae of pulpal necrosis: a retrospective study of 1521 biopsies. **Int Endod J**, 48, n. 1, p. 68-73, Jan 2015.

KOVACEVIC, M.; TAMARUT, T.; JONJIC, N.; BRAUT, A. *et al.* The transition from pulpitis to periapical periodontitis in dogs' teeth. **Aust Endod J**, 34, n. 1, p. 12-18, Apr 2008.

KUC, I.; PETERS, E.; PAN, J. Comparison of clinical and histologic diagnoses in periapical lesions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 89, n. 3, p. 333-337, Mar 2000.

LEMAGNER, F.; MARET, D.; PETERS, O. A.; ARIAS, A. *et al.* Prevalence of Apical Bone Defects and Evaluation of Associated Factors Detected with Cone-beam Computed Tomographic Images. **J Endod**, 41, n. 7, p. 1043-1047, Jul 2015.

LIN, H. P.; CHEN, H. M.; YU, C. H.; KUO, R. C. *et al.* Clinicopathological study of 252 jaw bone periapical lesions from a private pathology laboratory. **J Formos Med Assoc**, 109, n. 11, p. 810-818, Nov 2010.

LIU, P.; MCGRATH, C.; CHEUNG, G. What are the key endodontic factors associated with oral health-related quality of life? **Int Endod J**, 47, n. 3, p. 238-245, Mar 2014.

LIU, P.; MCGRATH, C.; CHEUNG, G. S. Improvement in oral health-related quality of life after endodontic treatment: a prospective longitudinal study. **J Endod**, 40, n. 6, p. 805-810, Jun 2014.

LOFTUS, J. J.; KEATING, A. P.; MCCARTAN, B. E. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population. **Int Endod J**, 38, n. 2, p. 81-86, Feb 2005.

LOPEZ-LOPEZ, J.; JANE-SALAS, E.; ESTRUGO-DEVESA, A.; CASTELLANOS-COSANO, L. *et al.* Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. **Int Dent J**, 62, n. 1, p. 40-46, Feb 2012.

MARQUES, M. D.; MOREIRA, B.; ERIKSEN, H. M. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult, Portuguese population. **Int Endod J**, 31, n. 3, p. 161-165, May 1998.

MARTON, I. J.; KISS, C. Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. **Int Endod J**, 26, n. 2, p. 131-136, Mar 1993.

MARTON, I. J.; KISS, C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. **Oral Microbiol Immunol**, 15, n. 3, p. 139-150, Jun 2000.

MEIRINHOS, J.; MARTINS, J. N. R.; PEREIRA, B.; BARUWA, A. *et al.* Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration - a cross-sectional study. **Int Endod J**, 53, n. 4, p. 573-584, Apr 2020.

METZGER, Z. Macrophages in periapical lesions. **Endod Dent Traumatol**, 16, n. 1, p. 1-8, Feb 2000.

NEELAKANTAN, P.; LIU, P.; DUMMER, P. M. H.; MCGRATH, C. Oral health-related quality of life (OHRQoL) before and after endodontic treatment: a systematic review. **Clin Oral Investig**, 24, n. 1, p. 25-36, Jan 2020.

NEVILLE, B. W. **Patologia Oral e Maxilofacial**. South Carolina: Elsevier, 2016.

ODESJO, B.; HELLDEN, L.; SALONEN, L.; LANGELAND, K. Prevalence of previous endodontic treatment, technical standard and occurrence of periapical lesions in a randomly selected adult, general population. **Endod Dent Traumatol**, 6, n. 6, p. 265-272, Dec 1990.

OMOREGIE, F. O.; OJO, M. A.; SAHEEB, B.; ODUKOYA, O. Periapical granuloma associated with extracted teeth. **Niger J Clin Pract**, 14, n. 3, p. 293-296, Jul-Sep 2011.

PAES DA SILVA RAMOS FERNANDES, L. M.; ORDINOLA-ZAPATA, R.; HUNGARO DUARTE, M. A.; ALVARES CAPELOZZA, A. L. Prevalence of apical periodontitis detected in cone beam CT images of a Brazilian subpopulation. **Dentomaxillofac Radiol**, 42, n. 1, p. 80179163, 2013.

PAULA-SILVA, F. W. G.; ARNEZ, M. F. M.; PETEAN, I. B. F.; ALMEIDA-JUNIOR, L. A. *et al.* Effects of 5-lipoxygenase gene disruption on inflammation, osteoclastogenesis and bone resorption in polymicrobial apical periodontitis. **Arch Oral Biol**, 112, p. 104670, Apr 2020.

PENARROCHA, M.; CARRILLO, C.; PENARROCHA, M.; PENARROCHA, D. *et al.* Symptoms before periapical surgery related to histologic diagnosis and postoperative healing at 12 months for 178 periapical lesions. **J Oral Maxillofac Surg**, 69, n. 6, p. e31-37, Jun 2011.

QIAN, H.; GUAN, X.; BIAN, Z. FSH aggravates bone loss in ovariectomised rats with experimental periapical periodontitis. **Mol Med Rep**, 14, n. 4, p. 2997-3006, Oct 2016.

QUEIROZ, M. F.; VERLI, F. D.; MARINHO, S. A.; PAIVA, P. C. P. *et al.* Pain, anxiety and quality of life related to the oral health of patients treated in a dental emergency clinic. **Ciênc. saúde coletiva**, 4, 24, 2019.

RIETSCHEL, E. T.; BRADE, H. Bacterial endotoxins. **Sci Am**, 267, n. 2, p. 54-61, Aug 1992.

SAFAVI, K. E.; ROSSOMANDO, E. F. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. **J Endod**, 17, n. 1, p. 12-14, Jan 1991.

SALINAS-MUNOZ, M.; GARRIDO-FLORES, M.; BAEZA, M.; HUAMAN-CHIPANA, P. *et al.* Bone resorptive activity in symptomatic and asymptomatic apical lesions of endodontic origin. **Clin Oral Investig**, 21, n. 8, p. 2613-2618, Nov 2017.

SAUNDERS, W. P.; SAUNDERS, E. M.; SADIQ, J.; CRUICKSHANK, E. Technical standard of root canal treatment in an adult Scottish sub-population. **Br Dent J**, 182, n. 10, p. 382-386, May 24 1997.

SCHULZ, M.; VON ARX, T.; ALTERMATT, H. J.; BOSSHARDT, D. Histology of periapical lesions obtained during apical surgery. **J Endod**, 35, n. 5, p. 634-642, May 2009.

SIDARAVICIUS, B.; ALEKSEJUNIENE, J.; ERIKSEN, H. M. Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius, Lithuania. **Endod Dent Traumatol**, 15, n. 5, p. 210-215, Oct 1999.

SILVA, K.; ALVES, A.; CORREA, M.; ETGES, A. *et al.* Retrospective analysis of jaw biopsies in young adults. A study of 1599 cases in Southern Brazil. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 22, n. 6, p. e702-e707, Nov 1 2017.

SLADE, G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. **Community Dent Oral Epidemiol**, 25, n. 4, p. 284-290, Aug 1997.

SULLIVAN, M.; GALLAGHER, G.; NOONAN, V. The root of the problem: Occurrence of typical and atypical periapical pathoses. **J Am Dent Assoc**, 147, n. 8, p. 646-649, Aug 2016.

TAKAHASHI, K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. **Int Endod J**, 31, n. 5, p. 311-325, Sep 1998.

TERCAS, A. G.; DE OLIVEIRA, A. E.; LOPES, F. F.; MAIA FILHO, E. M. Radiographic study of the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in the adult population of Sao Luis, MA, Brazil. **J Appl Oral Sci**, 14, n. 3, p. 183-187, Jun 2006.

TIMMERMAN, A.; CALACHE, H.; PARASHOS, P. A cross sectional and longitudinal study of endodontic and periapical status in an Australian population. **Aust Dent J**, 62, n. 3, p. 345-354, Sep 2017.

TOURE, B.; KANE, A. W.; SARR, M.; NGOM, C. T. *et al.* Prevalence and technical quality of root fillings in Dakar, Senegal. **Int Endod J**, 41, n. 1, p. 41-49, Jan 2008.

TREMEA FC, M. F., Hartmann MSM, Fornari VJ, Vanni JR. Prevalence of periapical lesions observed in panoramic radiographs. **Journal of Oral Investigations**, 6, n. 1, p. 29-37, 2017.

TSUNEISHI, M.; YAMAMOTO, T.; YAMANAKA, R.; TAMAKI, N. *et al.* Radiographic evaluation of periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Japanese population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 100, n. 5, p. 631-635, Nov 2005.

VENGERFELDT, V.; MANDAR, R.; NGUYEN, M. S.; SAUKAS, S. *et al.* Apical periodontitis in southern Estonian population: prevalence and associations with quality of root canal fillings and coronal restorations. **BMC Oral Health**, 17, n. 1, p. 147, Dec 12 2017.

VERNAL, R.; DEZEREGA, A.; DUTZAN, N.; CHAPARRO, A. *et al.* RANKL in human periapical granuloma: possible involvement in periapical bone destruction. **Oral Dis**, 12, n. 3, p. 283-289, May 2006.

WEBER, M.; RIES, J.; BUTTNER-HEROLD, M.; GEPPERT, C. I. *et al.* Differences in Inflammation and Bone Resorption between Apical Granulomas, Radicular Cysts, and Dentigerous Cysts. **J Endod**, 45, n. 10, p. 1200-1208, Oct 2019.

YU, S. M.; STASHENKO, P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions. **J Endod**, 13, n. 11, p. 535-540, Nov 1987.

APÊNDICE

APÊNDICE 1: PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL.

ANO	Estudo	Pais	Idade	Indiví- duos	Dentes	Indivíduos com PA (%)	Dentes com PA (%)	Método
1976	(HANSEN; JOHANSEN, 1976)	Noruega	18+	111	2981	30	1,5	Panorâmica
1988	(ERIKSEN; BJERTNESS; ORSTAVIK, 1988)	Noruega	18+	141	3917	38	1,4	Panorâmica
1990	(ODESJO; HELLDEN; SALONEN; LANGELAND, 1990)	Suécia	20-80+	743	17 430	43	2,9	Periapical
1993	(DE CLEEN; SCHUURS; WESSELINK; WU, 1993)	Holanda	20-60	184	4196	45	4,5	Panorâmica
1997	(SAUNDERS; SAUNDERS; SADIQ; CRUICKSHANK, 1997)	Escócia	20-60	340	8420	58	4,9	Periapical
1998	(MARQUES; MOREIRA; ERIKSEN, 1998)	Portugal	18+	179	4446	27	2	Panorâmica
1999	(SIDARAVICIUS; ALEKSEJUNIENE; ERIKSEN, 1999)	Lituânia	35-44	147	3892	70	7,2	Periapical
2002	(BOUCHER; MATOSSIAN; RILLIARD; MACHTOU, 2002)	França	18-70+	208	5373	63	7,3	Panorâmica
2004	(JIMENEZ-PINZON; SEGURA-EGEA; POYATO-FERRERA; VELASCO-ORTEGA <i>et al.</i> , 2004)	Espanha	18-60+	180	4453	61	4,2	Periapical
2006	(TERCAS; DE OLIVEIRA; LOPES; MAIA FILHO, 2006)	Brasil (MA)	20-60+	200	5008	68	5,8	Periapical
2005	(TSUNEISHI; YAMAMOTO; YAMANAKA; TAMAKI <i>et al.</i> , 2005)	Japão	20-89	672	16 232	70	9,4	Periapical
2005	(LOFTUS; KEATING; MCCARTAN, 2005)	Irlanda	18+	302	7.427	33	1,6	Panorâmica
2007	(ECKERBOM; FLYGARE; MAGNUSSON, 2007)	Suécia	20-60+	115	2.461	63	6,8	Periapical
2008	(TOURE; KANE; SARR; NGOM <i>et al.</i> , 2008)	Senegal	18-70+	208	6234	60	4,6	Periapical
2011	(AL-OMARI; HAZAA; HADDAD, 2011)	Jordânia	18+	294	7.390	84	11,6	Panorâmica
2012	(LOPEZ-LOPEZ; JANE-SALAS; ESTRUGO-DEVESA; CASTELLANOS-COSANO <i>et al.</i> , 2012)	Espanha	18+	397	9.390	34	2,8	Panorâmica
2013	(PAES DA SILVA RAMOS FERNANDES; ORDINOLA-ZAPATA; HUNGARO DUARTE; ALVARES CAPELOZZA, 2013)	Brasil (SP)	12-70+	300	5585	51	3,4	TCFC
2014	(HEBLING; COUTINHO; FERRAZ; CUNHA <i>et al.</i> , 2014)	Brasil	60-94*	450	942	43	12,1	Periapical
2014	(DIOGO;; PALMA;; CAMELO;; SANTOS, 2014)	Portugal	18-84	157	4204	29	4,4	Panorâmica
2015	(BERLINCK; TINOCO; CARVALHO; SASSONE <i>et al.</i> , 2015)	Brasil (RJ)	18+	1126	15.724	45	7,9	Periapical
2015	(LEMAGNER; MARET; PETERS; ARIAS <i>et al.</i> , 2015)	França	18-88	100	2368	78	8,6	TCFC
2017	(AHMED; ALI; MUDAWI, 2017)	Sudão	18-60+	200	4.967	47	3,3	Periapical
2017	(VENGERFELDT; MANDAR; NGUYEN; SAUKAS <i>et al.</i> , 2017)	Estônia	03 a 93	6.552	181.495	55	6,3	Panorâmica

2017	(TIMMERMAN; CALACHE; PARASHOS, 2017)	Austrália	10 a 88	695	16 936	26	1,9	Panorâmica
2020	(BURKLEIN; SCHAFER; JOHREN; DONNERMEYER, 2020)	Alemanha	18+	500	8.254	61	3,8	TCFC
2020	(MEIRINHOS; MARTINS; PEREIRA; BARUWA <i>et al.</i> , 2020)	Portugal	18+	1160	20 836	NR	10,4	TCFC

Legenda da tabela 1: PA – Periodontite Apical; TCFC – Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico.

APÊNDICE 2: MATERIAIS E MÉTODOS DETALHADOS

6.1 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Número do Parecer: 2.986.623 (Anexo 1), obedecendo à resolução brasileira do Conselho Nacional de Saúde CNS nº 196/96, que dispõe sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

6.2 Desenho do estudo

Este trabalho trata-se de um estudo transversal analítico.

O universo da pesquisa envolveu indivíduos maiores de 18 anos encaminhados à Clínica de Cirurgia Bucal da Universidade Federal do Paraná - UFPR, que apresentavam diagnóstico de periapicopatia com indicação terapêutica de exodontia pela impossibilidade de restauração. Foram excluídos do estudo indivíduos não habilitados a responder às perguntas da anamnese, aqueles que não apresentaram patologias periapicais de origem endodôntica, pacientes com patologias que afetem a sensibilidade buco-facial, pacientes com distúrbios mentais e pacientes imunocomprometidos. As questões éticas foram obedecidas e o paciente e/ou responsável foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa. Solicitou-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo 2).

Participaram da pesquisa 61 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos, oriundos da cidade de Curitiba e região metropolitana, Brasil, no período de outubro/2018 a dezembro/2019. A amostra foi composta por 74 lesões perirradiculares de dentes extraídos.

6.3 Coleta de dados

As informações do presente estudo foram obtidas por um pesquisador previamente treinado para aplicação dos questionários e para coleta das informações nos prontuários clínicos. Antes do procedimento de exodontia os pacientes foram abordados nos consultórios individuais para responderem os questionários e serem submetidos ao exame clínico.

Foram coletadas informações sobre a história detalhada da doença do dente em questão – história de dor pregressa, sensibilidade a mastigação, frio ou calor -, sintomatologia e sinais atuais – sintomatologia, edema, fistula, sensibilidade a mastigação e sensação de dente extruído -, escala da dor, tratamentos endodônticos anteriores, idade, sexo, cor da pele, escolaridade e problemas de saúde.

O questionário de Perfil de Impacto da Saúde Oral - OHIP14 (Anexo 3) integrou duas perguntas para cada uma das sete dimensões: Limitação funcional (dificuldade de mastigar), Dor física (dores na região bucal), Desconforto Psicológico (autopercepção da condição bucal), Incapacidade física (evitar certos tipos de alimentos devido a condição bucal), Incapacidade psicológica (vergonha devido a condição bucal), Incapacidade social (sentir-se estressado com outras pessoas) e Desvantagem ou Deficiência (impossibilidade de realizar atividade diárias). As

questões foram organizadas de modo a que os participantes indiquem com cinco categorias de resposta, com que frequência experienciam cada um dos problemas, dentro de um período de referência de 12 meses. As categorias de resposta e respectivas pontuações são: Quase sempre=4; Algumas vezes=3; Poucas vezes=2; Raramente=1; Nunca=0.

No exame clínico foram realizados o teste de sensibilidade a frio para confirmação da necrose pulpar, utilizando o gás refrigerante (Tetrafluoreto) Endo-Ice® (Maquira Dental, Maringá, Paraná, Brasil), aplicado com auxílio de um algodão na superfície dentária. Os testes de percussão horizontal e vertical foram realizados com auxílio de um instrumento metálico por meio da haste, com movimentos horizontais e verticais na coroa do dente. A palpação dos tecidos circundantes ao elemento dentário envolvido foi realizada a partir do tato e compressão. A avaliação da presença de fístula foi realizada por meio observação clínica e rastreamento de fístula. Ao final, foi realizada uma tomada radiográfica para obtenção de radiografias periapicais de cada dente em questão e panorâmicas de cada indivíduo. Os pacientes foram totalmente informados sobre o procedimento cirúrgico, cuidados pós-operatórios, exames de acompanhamento e opções alternativas de tratamento.

A exodontia foi realizada pelos alunos do curso de Odontologia da UFPR. Os dentes extraídos juntamente com o tecido patológico foram encaminhados para análise histopatológica no laboratório de Histopatologia Bucal do curso de Odontologia da UFPR.

6.4 Diagnóstico das lesões periapicais

As amostras foram imersas em formalina a 10% para processamento laboratorial. O diagnóstico baseou-se em critérios clínicos, radiográficos e histopatológicos. O dente a ser extraído deveria responder negativamente aos testes de sensibilidade pulpar e, radiograficamente, apresentar uma área radiolúcida, bem delimitada, próxima à sua região periapical. As lesões periapicais eram diagnosticadas como granuloma periapical quando não apresentavam um epitélio estratificado escamoso não queratinizado e como cisto radicular quando exibiam uma cavidade cística total ou parcial limitada por epitélio estratificado escamoso não queratinizado.

O diagnóstico histopatológico foi feito por um avaliador experiente em lâminas coradas com hematoxilina e eosina. Todos os casos foram revisados histologicamente por outro avaliador para confirmar o diagnóstico. As amostras de tecido insuficientes para o diagnóstico correto final foram excluídas da amostra.

6.5 Análise radiográfica

O processamento radiográfico foi realizado em uma câmara escura, obedecendo o tempo de cada etapa do processamento radiográfico manual de acordo com a temperatura. Foram então fotografadas a uma distância padrão de 30cm e analisadas pelo software Image J® (University of WisconsinMadison, Wisconsin, Estados Unidos) quanto às condições periapicais: comprimento em seu maior diâmetro, perímetro e área total da lesão, determinando a gravidade de acordo com o índice periapical (Periapical Index scoring system) descrito anteriormente por Ørstavik et al (1986). Resumidamente, foram atribuídas as seguintes categorias: (1) estrutura periapical normal; (2) pequenas alterações na estrutura óssea; (3) alterações na estrutura óssea com alguma perda mineral; (4) periodontite com área radiolúcida bem

definida; e (5) periodontite grave com achados de exacerbação. A raiz com pior classificação representou o status dos dentes multirradiculares. Após estes dados coletados, as associações com os diagnósticos clínico e histopatológico foram realizadas.

6.6 Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente e comparativamente através do uso do software Statistical Program for Ciências Sociais (SPSS, versão 17, Chicago, Illinois, Estados Unidos), considerando 5% ($p < 0,05$) como nível de significância e utilizando o teste

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO, IMAGINOLÓGICO E IMUNOHISTOQUÍMICO DE LESÕES PERIRRADICULARES DE ORIGEM ENDODÔNTICA

Pesquisador: Carolina Carvalho de Oliveira Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 98460718.2.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.986.623

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta as pendencias do protocolo de pesquisa intitulado CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA,

IMAGINOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA DE LESÕES PERIRRADICULARES DE ORIGEM

ENDODÔNTICA, encaminhado pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia, tendo pesquisadora responsável Carolina Carvalho de Oliveira Santos e como colaboradora JULIANA MARFUT HENNING .

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar as lesões patológicas perirradiculares de origem endodôntica quanto à imagem radiográfica, diagnóstico histopatológico, análise imunohistoquímica e suas correlações com os dados clínicos

Avaliação dos Riscos e

benefícios: segundo os pesquisadores:

riscos : Os exames clínicos que serão realizados pelos pesquisadores podem comprometer a integridade dos tecidos orais dos pacientes como, por exemplo, machucar com a espátula ou exacerbar temporariamente alguma sintomatologia dolorosa relatada no momento do exame através dos testes a serem aplicados.

Página 01 de

Os procedimentos cirúrgicos, assim como as tomadas radiográficas para diagnóstico, fazem parte do protocolo de atendimento das clínicas odontológicas da UFPR e ficam sob responsabilidade dos professores supervisores da referida área do conhecimento, que são capacitados para intervir caso haja alguma intercorrência. Os exames para diagnóstico clínico em Endodontia são amplamente divulgados na literatura e os pesquisadores passarão por treinamento adequado para a realização dos mesmos afim de reduzir os possíveis riscos. Os benefícios desta pesquisa incluem informações aos participantes sobre o curso da doença endodôntica, fazendo com que eles possam identificar e buscar intervenções a tempo de não necessitar da exodontia para a resolução da sintomatologia. Além disso, com os resultados esperados para este estudo busca-se aprimorar os conhecimentos acerca das patologias perirradiculares endodônticas, entendendo melhor suas características e permitindo melhorias futuras no diagnóstico, tratamento e reparo destas doenças.

Comentários e Considerações sobre a

Pesquisa: todas as pendências foram atendidas

Considerações sobre os Termos de apresentação

obrigatória: todos os termos foram apresentados

Recomenda

ções: não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

*Em caso de projetos com Coparticipantes que possuam Comitês de Ética, seu TCLE somente será liberado após aprovação destas instituições.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS). Favor agendar a retirada do TCLE pelo telefone 41-3360-7259 ou por e-mail cometica.saude@ufpr.br, necessário informar o CAAE.

Página 02 de

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br

(obrigatório envio) **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1172603.pdf	28/09/2018 11:42:57		Aceito
Outros	Carta_CEP_correcao_lesoes.pdf	28/09/2018 11:41:45	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	28/09/2018 11:40:21	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Lesoes_corrigido.docx	28/09/2018 11:39:53	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Solicitacao_acesso_dados_arquivo.pdf	13/09/2018 11:15:42	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AUTORIZACAO_MANIPULACAO_DADOS.pdf	13/09/2018 11:14:40	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito

Declaração de Pesquisadores	Termo_inicio_da_pesquisa.pdf	11/09/2018 19:37:31	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_uso_especifico.pdf	11/09/2018 19:37:11	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade.pdf	11/09/2018 19:36:46	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZAcAO_DE_DADOS_DE_ARQUIVO.pdf	11/09/2018 19:36:25	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Oficio_pesquisador_Lesoes.pdf	11/09/2018 19:33:26	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Funcoes.pdf	11/09/2018 19:32:24	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_publicacao_dos_resultados.pdf	11/09/2018 19:32:04	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito

Página 03 de

Declaração de Pesquisadores	Check_list.pdf	11/09/2018 19:30:53	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ANALISE_MERITO_CIENTIFICO_ok.pdf	11/09/2018 19:29:58	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_dos_servicos_envolvidos_Lab_Patologia.pdf	11/09/2018 19:28:35	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_servico_participante_Dpto_Estomato.pdf	11/09/2018 19:26:37	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_dos_servicos_envolvidos_Coordenacao.pdf	11/09/2018 19:24:49	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_dos_servicos_envolvidos_Cirurgia.pdf	11/09/2018 19:23:54	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinada.pdf	11/09/2018 19:17:24	Carolina Carvalho de Oliveira Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 29 de Outubro de 2018

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT

(Coordenador(a))

SINTOMATOLOGIA CLÍNICA DE PACIENTES COM LESÃO PERIAPICAL

Nome: _____

Prontuário: _____ Sexo: (F) (M)

Idade: _____ Naturalidade: _____

Profissão: _____

Cor da pele: () Leucoderma () Feoderma () Melanoderma () Xantoderma

Escolaridade: () Sem estudo () 1 a 4 anos de estudo () 5 a 8 anos de estudo

() 9 a 11 anos de estudo () Graduação incompleta ()

Graduação completa

Doenças sistêmicas:

Medicamentos em uso: _____ Dente

relacionado à QP: _____

01. ANAMNESE

a. Queixa Principal:

b. História pregressa: () Com dor () Sem dor
 Sensibilidade ao frio: () Sim () Não
 Sensibilidade ao calor: () Sim () Não
 Sensibilidade à mastigação: () Sim () Não
 () Dor localizada () Dor difusa
 () Com edema () Sem edema
 () Presença de fístula () Ausência de fístula
 Foi realizado algum tratamento ? () Sim () Não
 Qual tratamento: () Endodôntico () Acesso de urgência ()
 Drenagem Medicação sistêmica prévia: () Não () Sim Qual?

c. História atual:

() Com dor ()

Sem dor

Características da dor:

Quanto à origem: () Provocada ()

Espontânea Quanto à duração: ()

Contínua () Intermitente Quanto à intensidade:

Escala visual: _____ Sem dor

Pior dor que possa imaginar

Escala numérica: 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Escala verbal: () Sem dor () Dor leve () Dor moderada () Dor severa

Quanto ao sítio: ☐ Localizada ☐ Não Localizada ☐ Difusa
☐ Irradiada

Sensibilidade à mastigação: ☐ Sim ☐ Não

Sensação de dente extruído: ☐ Sim ☐ Não

d. Motivo da extração:

☐ Impossibilidade de reabilitação ☐ Doença periodontal ☐ Indicação protética

☐ Tratamento endodôntico possível, mas sem condições financeiras

☐ Tratamento endodôntico possível, mas o paciente não

quer aguardar ☐ Tratamento endodôntico possível, mas o

paciente tem medo de sentir dor ☐ Tratamento endodôntico

possível, mas preferência por implante.

02. EXAME CLÍNICO

a. Presença de edema: ☐ Extra-Oral ☐ Intra-Oral

☐ Vestibular ☐ Lingual

☐ Localizado ☐ Difuso

b. Presença de fístula: ☐ Extra-Oral ☐ Intra-Oral

☐ Vestibular ☐ Lingual

c. Situação do dente: ☐ Cariado ☐ Restaurado ☐ Fraturado ☐ Resto radicular

d. Palpação periapical: ☐ Sensível ☐ Dolorosa ☐ Insensível

f. Percussão vertical: ☐ Sensível ☐ Dolorosa ☐ Insensível

g. Percussão horizontal: ☐ Sensível ☐ Dolorosa ☐ Insensível

03. EXAME RADIOGRÁFICO

☐ Periapical ☐ Panorâmica ☐ Cone-beam

a. Formato da lesão:

b. Perímetro da lesão:

c. Área da lesão:

d. Comprimento da vertical:

e. Comprimento horizontal:

f. Índice periapical:

g. Raiz com pior situação:

h. Envolvimento dos dentes adjacentes: ☐ Não ☐ Sim Quais? _____

ANEXO 3 – ORAL HEALTH PROFILE (OHIP-14)

Oral Health Impact Profile (OHIP-14)					
Perguntas	Respostas				
	0	1	2	3	4
1.Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
2.Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
3.Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
4.Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
5.Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
6.Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
7.Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
8.Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
9.Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
10.Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
11.Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
12.Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
13.Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
14.Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

ANEXO 4 – PROBABILIDADE DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS.

	Diagnóstico	Qualidade de vida		Diagnóstico	Qualidade de vida
Tipo de dente	$p=0,328$	$p=0,015$	Duração da dor	$p=0,657$	$p=0,763$
Sexo	$p=0,214$	$p=0,214$	Escala Verbal - dor	$p=0,952$	$p=0,316$
Cor da pele	$p=0,806$	$p=0,806$	Sítio dor	$p=0,485$	$p=0,562$
Escolaridade	$p=0,404$	$p=0,193$	Sensibilidade a mastigação	$p=0,369$	$p=0,927$
Queixa principal	$p=0,800$	$p=0,403$	Sensação de dente extruído	$p=0,967$	$p=0,157$
Dor	$p=0,581$	$p=0,581$	Edema	$p=0,062$	$p=0,581$
Sensibilidade ao frio - Prgresso	$p=0,627$	$p=0,289$	Face do edema	$p=0,062$	$p=0,581$
Sensibilidade ao calor - Prgresso	$p=0,967$	$p=0,967$	Sítio edema	$p=0,062$	$p=0,581$
Sensibilidade a mastigação - Prgresso	$p=0,803$	$p=0,328$	Fístula	$p=0,316$	$p=0,316$
Sítio dor - Prgresso	$p=0,845$	$p=0,380$	Face - fístula	$p=0,316$	$p=0,316$
Edema - Prgresso	$p=0,392$	$p=0,109$	Situação do dente	$p=0,618$	$p=0,140$
Fístula - Prgresso	$p=0,915$	$p=0,915$	Palpação	$p=0,679$	$p=0,679$
Tratamento Prgresso	$p=0,330$	$p=0,412$	Percussão Vertical	$p=0,774$	$p=0,627$
Tipo de tratamento Prgresso	$p=0,222$	$p=0,604$	Percussão Horizontal	$p=0,803$	$p=0,632$
Medicação - Prgresso	$p=0,261$	$p=0,261$	Esclerose óssea	$p=0,862$	$p=0,862$
Tipo de medicação	$p=0,450$	$p=0,119$	Formato da lesão	$p=0,612$	$p=0,735$
Dor	$p=0,369$	$p=0,476$	Dentes adjacentes	$p=0,261$	$p=0,316$
Origem da dor	$p=0,295$	$p=0,201$	Índice periapical	$p=0,237$	$p=0,272$
			Diagnóstico		$p=0,862$

*Valores de P resultante dos testes Qui quadrado.

ANEXO 5 – NORMAS PARA AUTORES DO PERIÓDICO ESCOLHIDO

Journal of investigative and clinical dentistry

1. SUBMISSION

Authors should kindly note that submission implies that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

Once you have prepared your submission in accordance with the Guidelines, manuscripts should be submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/jicd>

Cover letter. A cover letter should be included in the 'Cover Letter Field' of the ScholarOne system. The text can be entered directly into the field or uploaded as a file. The cover letter must contain an acknowledgment that all authors have contributed significantly, and that all authors are in agreement with the content of the manuscript. In keeping with the latest guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors, each author's contribution to the paper is to be quantified.

If you need to contact the Editorial Office directly, please email jicd.eo@wiley.com

2. AIMS AND SCOPE

Journal of Investigative and Clinical Dentistry (JICD) aims to publish quality, peer reviewed original research and topical reviews on all aspects of investigative and clinical dentistry and craniofacial research, including molecular studies related to oral health and disease. Although international in outlook, the Editors especially encourage papers from the Asia Pacific. The journal also aims to provide clinicians, scientists and students of dentistry with a knowledge transfer platform for rapid publication of reports through an international journal, which will be available free online until 2012.

Its scope, therefore, is broad, inclusive and international, but with a particular focus on Asia Pacific. The journal accepts the following types of manuscripts: laboratory investigations, clinical investigations, full reviews and mini reviews. The Editors welcome manuscripts in the following key thematic areas in oral and maxillofacial sciences:

- Community Dentistry and Oral Epidemiology
- Conservative Dentistry
- Dental Biomaterials
- Dental Pedagogy
- Endodontics and Traumatology
- Implant Dentistry
- Oral Biosciences
- Oral and Maxillofacial Surgery
- Oral Medicine
- Oral Microbiology
- Oral Pathology
- Orthodontics
- Oral Radiology
- Oral Rehabilitation
- Paedodontics
- Periodontology and Periodontal Medicine

3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

The following categories of papers are accepted by JICD.

- (i) Original papers;
- (ii) Review articles (full reviews and mini reviews);

- (iii) Short communications;
- (iv) Letters.

Note that the journal no longer accepts Case Reports.

Please see below for the submission details of each category of paper and note carefully the instructions.

Original Articles

Word limit: 4,000 words maximum including abstract and references

Abstract: 200 words maximum and must include subheadings

References: In general, less than 30.

Figures/Tables: Total of no more than 6 figures and tables.

Description: Full-length reports of current research in either basic or clinical science. (Narrative type reviews are not encouraged and meta-analyses and Cochrane type reviews are desirable) .

Review Articles

Full Review Articles

It is desirable that authors first electronically submit an outline of their proposed article for evaluation by the Editor-in-Chief (I.samaranayake@uq.edu.au). The outline should be no more than two, double-spaced pages in size 12 font, in which the authors describe in bullet point format the objectives and contents of the report. Once the proposal has been evaluated, the authors will be informed of the results of the Editor's initial consideration of their proposal. Reviews should NOT take on the IMRAD style, but must contain an abstract, introduction, the review proper, the conclusions and references. Authors must indicate the word length at the beginning of their article.

Word limit: 5,000 words maximum including abstract

Abstract: 200 words maximum, unstructured

References: no limit

Figures/Tables: Total of no more than 7 figures (15 images in total)

Minireviews

Minireviews are expected to be focused discussions of defined topics. A topical outline should be provided to the Editor-in-Chief for approval prior to submission of the completed minireview manuscript in Rapid Review. Minireviews are not expected to be comprehensive reviews of the literature but rather focused discussions of specific topics.

Word limit: 4,000 words maximum including abstract

Abstract: 100 words maximum, unstructured

References: no more than 30

Figures/Tables: Total of no more than 3 figures/tables.

Short Communications

Word limit: 3,000 words maximum including abstract

Abstract: 100 words maximum, unstructured

References: no more than 30

Figures/Tables: Total of no more than 3 figures/tables.

Short communications provide an opportunity for the presentation of preliminary or brief observations that do not warrant a full paper. The manuscript should be prepared in the same format as an Original Article.

Letter to the Editor

Word limit: 800 words maximum

Abstract: not required

References: 5 maximum

Figures/Tables: 1 maximum

Description: Letters to the Editor are intended to provide an opportunity to discuss issues related

to previously published original articles, case reports or short communications and should not be used for the presentation of the authors' preliminary data from their own investigations.

Please note that Case Reports are no longer accepted by the journal.

ELocators

This journal now uses eLocators. eLocators are unique identifiers for an article that service the same function page numbers have traditionally served in the print world. When citing this article, please insert the eLocator in place of the page number. For more information, please visit the Author Services eLocator page [here](#).

4. PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Format

The main text file should be prepared using Microsoft Word, using 1.5 line spacing.

Style

Manuscripts should follow the style of the Vancouver agreement detailed in the International Committee of Medical Journal Editors' revised 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication', as presented at <http://www.ICMJE.org>

Spelling. The Journal uses US spelling and authors should therefore follow the latest edition of the *Merriam–Webster's Collegiate Dictionary*.

Units. All measurements must be given in SI or SI-derived units.

Abbreviations. Abbreviations should be used sparingly – only where they ease the reader's task by reducing repetition of long, technical terms. Initially use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.

Trade names. Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name, and the name and location of the manufacturer, in parentheses.

Genetic nomenclature. Standard genetic nomenclature should be used. For further information, including relevant websites, authors should refer to the genetic nomenclature guide in *Trends in Genetics* (Elsevier Science, 1998).

Parts of the manuscript

The manuscript should be submitted in separate files: title page, main text file, figures.

Title page

The title page should contain:

- (i) the title of the paper. This should be short, informative and contain the major key words. Do not use abbreviations in the title;
- (ii) the full names of the authors;
- (iii) the addresses of the institutions at which the work was carried out;
- (iv) the full postal and email address, plus telephone numbers, of the author to whom correspondence about the manuscript should be sent. The present address of any author, if different from that where the work was carried out, should be supplied in a footnote;
- (v) A short running title (less than 40 characters) should also be provided.

Main text file

The main text file should be presented in the following order:

- (i) Title, abstract and key words;
- (ii) Text consisting of Introduction, Material and Methods, Results and Discussion;
- (iii) Conflict of Interest and Sources of Funding Statement;
- (iv) Acknowledgements;
- (v) References;
- (vi) Tables (each table complete with title and footnotes);
- (vii) Figure legends; and
- (viii) Appendices.

Figures and supplementary material should be supplied as separate files. Footnotes to the text are not allowed and any such material should be incorporated into the text as parenthetical matter.

Abstract and key words

All articles must have an abstract that states in 200 words or fewer the purpose, basic procedures, main findings and principal conclusions of the study. For Original Articles, divide the abstract with the headings: Aim, Methods, Results, Conclusions. The abstract should not contain abbreviations or references.

Five key words, for the purposes of indexing, should be supplied below the abstract, in alphabetical order, and should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list

at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

Text

Authors should use the following subheadings to divide the sections of their manuscript: Introduction, Methods, Results and Discussion (IMRAD style).

Conflict of Interest and Sources of Funding Statement

The source of financial grants and other funding must be acknowledged, including a frank declaration of the authors' industrial links and affiliations. For more detail on the Conflict of Interest and Sources of Funding Statement please refer to Section 5 'Editorial Policies and Content Considerations'.

Acknowledgments

The contribution of colleagues or institutions should also be acknowledged. Personal thanks and thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

References

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. For more information about AMA reference style please consult the [AMA Manual of Style](#)

Sample references follow:

Journal article

1. King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

Book

2. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

Internet document

9. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2003*. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf> Accessed March 3, 2003

Tables

Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. Number tables consecutively in the text in Arabic numerals. Type tables on a separate page with the legend above. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend and footnotes must be understandable without reference to the text. Vertical lines should not be used to separate columns. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses; all abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

Do not include reference citations in tables and table legends.

Figure legends

Type figure legends on a separate page. Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Do not include reference citations in figures and figure legends.

Figures

All illustrations (line drawings and photographs) are classified as figures. Figures should be cited in consecutive order in the text using Arabic numerals.

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted.

[Click here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

Appendices

Appendices will be published after the references.

Supporting Information

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

[Click here](#) for Wiley's FAQs on supporting information.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

Wiley Author Resources

Manuscript Preparation Tips: Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

Editing, Translation, and Formatting Support: [Wiley Editing Services](#) can greatly improve the chances of a manuscript being accepted. Offering expert help in English language editing, translation, manuscript formatting, and figure preparation, Wiley Editing Services ensures that the manuscript is ready for submission.

5. EDITORIAL POLICIES AND CONTENT CONSIDERATIONS

Editorial Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer reviewed by two anonymous reviewers and the Editor. Final acceptance or rejection rests with the Editorial Board, who reserve the right to refuse any material for publication.

Manuscripts should be written in a clear, concise, direct style. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of scientific content, the Editor and the Publisher reserve the right to modify typescripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader.

Wiley's policy on confidentiality of the review process is available [here](#).

Ethical Considerations

Authors must state that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken.

Human Studies

Manuscripts must contain a statement to the effect that all human studies have been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in an appropriate version of the Declaration of Helsinki (as revised in Brazil 2013), available at <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. It should also state clearly in

the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Patient anonymity should be preserved. Photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized (or an eye bar should be used).

Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material.

The journal encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials-dev.ifpma.org>, <http://isrctn.org>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

Use of Animals in Research

Any experiments involving animals must be demonstrated to be ethically acceptable and where relevant conform to national guidelines for animal usage in research.

Conflict of Interest and Sources of Funding

Authors are required to disclose all sources of institutional, private and corporate financial support for their study. Suppliers of materials (for free or at a discount from current rates) should be named in the source of funding and their location (town, state/county, country) included. Other suppliers will be identified in the text. If no funding has been available other than that of the author's institution, this should be specified upon submission. Authors are also required to disclose any potential conflict of interest. These include financial interests (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee,) or provision of study materials by their manufacturer for free or at a discount from current rates. Author's conflict of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) and the sources of funding for the research will be published under a separate heading entitled "Conflict of Interest and Sources of Funding Statement". See www.icmje.org/#conflicts for generally accepted definitions.

Authorship and Acknowledgements

The journal adheres to the [definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria: i) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; ii) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; iii) Final approval of the version to be published; and iv) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under 'Acknowledgements'.

Data Sharing and Data Accessibility

The journal encourages authors to share the data and other artefacts supporting the results in the paper by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper.

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is the author's responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ at http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-terms--conditions_301.html

Publication Ethics

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#). Note this journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read the [Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors here](#). Wiley's Publication Ethics Guidelines can be found at authorservices.wiley.com/ethics-guidelines/index.html.

6. AUTHOR LICENSING

If a paper is accepted for publication, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to Author Services, where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

Authors may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or [OnlineOpen](#) under the terms of a Creative Commons License.

General information regarding licensing and copyright is available [here](#). To review the Creative Commons License options offered under OnlineOpen, please [click here](#). (Note that certain funders mandate a particular type of CC license be used; to check this please click [here](#).)

Self-Archiving Definitions and Policies: Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click [here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

Open Access fees: Authors who choose to publish using OnlineOpen will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available [here](#).

Funder Open Access: Please click [here](#) for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

Accepted Article Received in Production

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with [Wiley Author Services](#). The author will be asked to sign a publication license at this point.

Proofing

The corresponding author will receive an email with details on how to provide proof corrections. It is therefore essential that a working email address be providing for the corresponding author.

Early View

The journal offers rapid speed to publication via Wiley's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. Early View articles are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before allocation to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

8. POST PUBLICATION

Access and Sharing

When the article is published online:

- The author receives an email alert (if requested).
- The link to the published article can be shared through social media.
- The author will have free access to the paper (after accepting the Terms & Conditions of use, they can view the article).
- The corresponding author and co-authors can nominate up to ten colleagues to receive a publication alert and free online access to the article.

Measuring the Impact of an Article

Wiley also helps authors measure the impact of their research through specialist partnerships with [Kudos](#) and [Altmetric](#).

9. EDITORIAL OFFICE CONTACT DETAILS

Email jicd.eo@wiley.com

Author Guidelines Updated 13 February 2019